



TESIS DOCTORAL

JORGE POLO SABAU

ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA ESCISIONAL DE GANGLIOS LINFÁTICOS PERIFÉRICOS CON FINES DIAGNÓSTICOS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

2014

A mis padres por darme la vida,
a mis hijos por iluminármela,
a mi mujer por tantas cosas...

*...a la mujer que más tenazmente me alentó en los momentos de
descreimiento, que son los más. Sin ella, nunca habría tenido fuerzas
para llevarla a cabo. Y aunque habría merecido algo mejor, aún así, con
todas sus imperfecciones, a ella le pertenece.*

Entre héroes y tumbas. Ernesto Sabato.

AGRADECIMIENTOS

La materialización de una tesis doctoral supone un reto personal de gran envergadura y un esfuerzo considerable para su autor. Pero ha sido imprescindible además contar con la participación y colaboración de numerosas personas que, de modo más o menos directo, han contribuido en la culminación de este proyecto. Con la total seguridad de dejarme en el tintero a muchos, por lo cual les pido disculpas, quiero expresar mi más sentido y sincero agradecimiento a los que siguen:

- A los que considero mis maestros, ni de lejos sinónimo de profesores, por haberme transmitido aquellos aspectos de la *ars medica* que no están en los textos convencionales y que han ayudado a mi formación integral como médico y persona. Entre ellos incluyo a los doctores Jorge García Seoane, Emilio Álvarez, José María Castrillo, Gonzalo Marín, Antonio Núñez, Alejandro Román, Miguel de Górgolas, Manuel Fernández Guerrero, José Ramón Polo (mi padre) y José Luis Polo (mi abuelo).
- A aquellos colegas que desde sus puestos de jefatura han contribuido a lo largo de mi experiencia laboral al progreso y mejora en mis condiciones de trabajo, entre los que debo mencionar a los doctores Antonio Molins, Francisco Arnalich, José Azofra, Manuel Fernández Guerrero y Raimundo de Andrés.
- A mis compañeros de residencia Paloma Gil, Mercedes Molina, Juan Francisco Bayona y Eduardo Malmierca, por su amistad y estímulo y por haber compartido conmigo una de las etapas más intensas y gratificantes de mi vida.
- A Valentín Calvo, bibliotecario de la Fundación Jiménez Díaz, por su incansable diligencia proporcionándome artículos.
- A Ignacio Mahillo por su excelente trabajo en el análisis estadístico de los datos.
- A la doctora Sonia Rivas por facilitarme las imágenes fotográficas del procedimiento quirúrgico.
- Al Departamento de Anatomía Patológica por su constante e incondicional colaboración, especialmente a la doctora María Jesús Fernández Aceñero y muy especialmente a la doctora Alicia Cazorla, por su apoyo en la obtención del listado de pacientes y en la elaboración de las imágenes histológicas.
- Al director de esta tesis, Manuel Fernández Guerrero, por su tiempo, paciencia, apoyo, supervisión y sabios consejos.

- A todos aquellos familiares que me han exonerado periódicamente de mis compromisos y obligaciones como padre de familia numerosa para poder dedicar el tiempo suficiente a este proyecto.
- A mis padres, por su afecto y por inculcarme los valores que me han impulsado a perseguir como objetivo principal en la vida el ser un hombre de bien.
- A mi mujer, por su amor, por su constante apoyo, por su fe ciega en mi capacidad para llevar a buen puerto esta tarea, por su colaboración en la revisión y corrección del manuscrito y por las incontables horas libres que me ha proporcionado cargando sobre sus hombros el cuidado de nuestros tres “angelitos”.
- A los pacientes anónimos integrantes de este estudio y a todos aquellos a los que he tratado a lo largo de mi período de formación y ejercicio profesional, por servirme de estímulo para seguir aprendiendo.

ABREVIATURAS

a.C.: Antes de Cristo.

AUC: Área bajo la curva.

CLA: Antígeno linfocitario cutáneo.

CMV: Citomegalovirus.

d.C.: Después de Cristo.

DE: Desviación estándar.

DRESS: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

EBV: Virus de Epstein-Barr.

HHV-8: Herpesvirus humano tipo 8.

HTLV: Virus linfotrofo de células T humanas.

IC: Intervalo de confianza.

LANA-1: Antígeno nuclear latente asociado al HHV-8.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LTi: Célula progenitora inductora de tejido linfóide.

NK: *Natural killer*.

OR: *Odds ratio*.

p25: Cuartil inferior.

p75: Cuartil superior.

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

PAS: Tinción con ácido peryódico de Schiff.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*).

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PFAPA: Fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*).

RM: Resonancia magnética.

ROC: *Receiver operating characteristic*.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TBC: Tuberculosis.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.

VEGFR: Receptor para el factor de crecimiento vascular endotelial.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

INDICE

INTRODUCCION	1
Consideraciones históricas sobre el sistema linfático	6
Recuerdo anatómico del sistema linfático	13
Estructura microscópica del ganglio y los vasos linfáticos	16
Desarrollo embriológico del sistema linfático	19
Fisiología del sistema linfático	20
Mecanismos de diseminación linfática en los procesos tumorales	27
Técnica quirúrgica de la biopsia excisional y procesamiento de la muestra en el laboratorio	32
Fundamento y justificación del presente estudio	38
 HIPOTESIS DE TRABAJO	 40
 OBJETIVOS	 42
 MATERIAL Y METODOS	 44
Diseño del estudio	45
Ámbito geográfico	45
Método de selección de pacientes	46
Variables analizadas	48
Método de recogida de datos	51
Análisis estadístico	51
Consideraciones éticas y conflictos de interés	53
 RESULTADOS	 55
Resultados globales	56
Diagnósticos finales	59
Diagnósticos específicos	71
Linfoma	71
Tuberculosis ganglionar	74
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto	78
Linfadenitis toxoplásmica	79
Cambios inflamatorios o reactivos sin evidencia de agente infeccioso	80

Poblaciones especiales	86
Pacientes de origen extranjero	86
Pacientes con infección por VIH	91
Pacientes con adenopatías generalizadas	93
Pacientes con coexistencia de adenopatías centrales	94
Pacientes con eosinofilia	94
Pacientes con niveles elevados de LDH	95
Diagnóstico histológico de patología maligna frente a patología benigna. Análisis comparativo.	97
DISCUSION	111
Evolución en el tiempo	120
El valor de la PAAF	121
Linfomas	123
Tuberculosis ganglionar	130
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto	138
Linfadenitis toxoplásmica	141
Linfadenitis reactiva inespecífica	145
Pacientes de origen extranjero	153
Pacientes con infección por VIH	157
Pacientes con eosinofilia	163
Pacientes con niveles elevados de LDH	165
Factores asociados estadísticamente a un mayor riesgo de neoplasia	167
Propuesta de algoritmo diagnóstico	170
CONCLUSIONES	177
BIBLIOGRAFIA	180

INTRODUCCION

El término adenopatía, o linfadenopatía, se refiere al aumento anormal del tamaño de uno o más ganglios linfáticos o a la alteración en sus características (consistencia, adherencia a planos vecinos, dolor...) ¹⁻³. Para que el tamaño de un ganglio se considere superior a lo normal hay que tener en consideración tanto su localización como la edad del paciente.

Se asume el carácter patológico de aquellos ganglios que superan 1 cm de diámetro a excepción de la región inguinal, donde en condiciones normales pueden alcanzar diámetros de hasta 2 cm, y la epitroclear, en la que se consideran anómalos por encima de 5 mm. Por otro lado, el tejido linfoide crece rápidamente durante la edad infantil hasta llegar a duplicar su tamaño en la adolescencia, para posteriormente regresar hasta alcanzar las dimensiones del adulto en torno a los 20-25 años de edad ⁴, de modo que estas medidas pueden variar en la edad pediátrica. La presencia de adenopatías puede ser detectada por el propio paciente, siendo en ocasiones el único signo de enfermedad; o por el médico durante la exploración física o mediante pruebas radiológicas.

El espectro de enfermedades que pueden cursar con adenopatías, asociadas o no a otros signos y síntomas, es amplísimo ^{1-3,5-9} (tabla 1). Se calcula que en tres cuartas partes de los casos aparecen en un único territorio y en el otro cuarto se presentan como linfadenopatía generalizada, es decir, afectando a dos o más territorios no contiguos ^{10,11}. Aunque existen pocos datos epidemiológicos publicados en la literatura, de los resultados del trabajo de Fijten *et al* ¹² en un grupo de pacientes en Holanda se puede inferir que la incidencia anual de pacientes con adenopatías estaría en torno al 0.6 %. Sin embargo, ese mismo estudio muestra que de todos los pacientes valorados en Atención Primaria por la presencia de adenopatías, un 10 % son derivados a Atención Especializada, un 3.2 % terminan siendo sometidos a biopsia y únicamente en un 1.1 % se detecta una enfermedad maligna. Resultados similares han sido encontrados en otras investigaciones ^{10,11}.

En la mayoría de los casos las adenopatías aparecen en el contexto de infecciones banales fácilmente identificables, en el territorio de drenaje correspondiente (faringitis, conjuntivitis, infecciones de piel y tejidos blandos...) y se resuelven simultáneamente con cada proceso infeccioso.

INFECCIONES**VIRALES**

Epstein-Barr
Citomegalovirus
Hepatitis
Adenovirus
Rubeola
Herpes zóster
Herpes simplex
VIH
HTLV
Virus atenuados (vacunas)...

BACTERIANAS

Cutáneas (*Staphylococcus...*)
Faringoamigdalitis
Endocarditis
Enfermedad por arañazo de gato
Chancroide
Fiebre tifoidea
Melioidosis
Erisipeloide
Tuberculosis
Micobacterias atípicas
Tularemia
Peste
Actinomicosis
Sífilis
Enfermedad de Lyme...

CHLAMYDIAS

Linfogranuloma venereum
Psitacosis...

PROTOZOOS

Toxoplasmosis
Tripanosomiasis
Leishmaniosis...

HONGOS

Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Criptococosis
Esporitricosis...

RICKETTSIAS

Tifus
Fiebre Q...

HELMINTOS

Filariasis...

ENFERMEADES DEL TEJIDO**CONJUNTIVO**

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis
Enf. mixta del tejido conjuntivo
Síndrome de Sjögren...

PROCESOS GRANULOMATOSOS

Silicosis
Beriliosis
Sarcoidosis
Enf. de Wegener...

TUMORES**HEMATOLOGICOS**

Enfermedad de Hodgkin
Linfoma no-Hodgkin
Leucemias agudas y crónicas
Macroglobulinemia de Waldenström
Mieloma múltiple
Mastocitosis sistémica...

METASTASIS DE TUMORES SOLIDOS

Mama
Pulmón
Riñón
Próstata...

SINDROMES DE HIPERSENSIBILIDAD

Enfermedad del suero
Reacción a silicona
Reacción post-vacunal
Enf. de injerto contra huésped
Reacción a fármacos
Fenitoína
Carbamazepina
Primidona
Sales de oro
Alopurinol
Indometacina
Hidralazina
Atenolol
Captopril
Quinidina
Sulindac
Cefalosporinas
Penicilina
Sulfamidas...

TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ATIPICOS

Enfermedad de Castleman
Linfadenopatía angioinmunoblástica con
disproteíemia
Trastornos inmunoproliferativos angiocéntricos
Granulomatosis linfomatoide...

OTRAS CAUSAS INFRECIENTES

Pseudotumor inflamatorio de los ganglios linfáticos
Enfermedad de Kikuchi
Enfermedad de Kimura
Enfermedad de Rosai-Dorfman
Transformación vascular sinusal
Transformación progresiva de los centros germinales
Síndrome PFAPA
Linfadenopatía dermatopática
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome del aceite tóxico
Enfermedad de Kawasaki
Hipertiroidismo
Histiocitosis X
Enfermedad de Gaucher y otras enf. de depósito
Síndrome de Sutton
Amiloidosis...

Tabla 1. Causas asociadas a la aparición de adenopatías.

Supone por tanto un reto para cualquier médico el realizar un estudio diagnóstico correcto, que permita discernir en qué pacientes puede existir una causa significativa de sus adenopatías que obligue a la realización de un estudio biópsico. El objetivo ideal sería la indicación de biopsia ganglionar solamente en aquellos casos en los que el resultado de dicho procedimiento condicionara la instauración de un tratamiento específico. En este sentido, además de los procesos neoplásicos, se incluirían otras enfermedades como la tuberculosis o la sarcoidosis.

Algunos autores han tratado de diseñar modelos matemáticos con la finalidad de predecir la necesidad de biopsiar los ganglios linfáticos utilizando distintos parámetros clínicos y epidemiológicos. Slap *et al*⁴, por ejemplo, tras analizar 163 pacientes con edades entre 9 y 25 años, establecieron como criterios para indicar la biopsia ganglionar un tamaño del ganglio superior a 2 cm, historia reciente de síntomas en la esfera ORL y la presencia de alteraciones en la radiografía de tórax. Vassilakopoulos y Pangalis¹³ revisaron prospectivamente 475 pacientes con adenopatías periféricas, estableciendo un modelo matemático para predecir la necesidad de realizar biopsia en función de seis variables: edad, dolor a la palpación, tamaño del ganglio, localización supraclavicular, existencia de prurito generalizado y consistencia dura de la adenopatía.

En la mayoría de las revisiones y tratados, las recomendaciones emanan fundamentalmente de experiencias personales y opiniones de expertos. En líneas generales, en los casos en los que no se detecta una patología evidente en el territorio de drenaje del ganglio y no hay datos en la historia clínica o la exploración física que sugieran un proceso infeccioso, sistémico o neoplásico, se aconseja ofrecer un período de observación de 2-4 semanas, planteando el estudio biópsico en los casos en los que los ganglios aumentan o no regresan^{2,3,6,14}. El empleo de un régimen antibiótico empírico durante el período de observación no parece ser una práctica recomendable¹⁵. Algunos autores promulgan la realización rutinaria a todos los pacientes de análisis específicos de laboratorio, como la determinación de anticuerpos heterófilos o serología para *Toxoplasma*^{3,13} antes de plantearse un estudio biópsico definitivo.

Como complemento a los parámetros clínicos y de laboratorio, disponemos además de diversas técnicas de imagen que pueden ayudar a reforzar la recomendación de realizar biopsia ganglionar en función de la existencia o no de signos sugestivos de patología tumoral o de infecciones que requieren un tratamiento específico, como la tuberculosis. La mayor parte de los estudios que analizan el grado de precisión de cada una de las técnicas, se llevan a cabo en pacientes con neoplasias ya diagnosticadas en los que se evalúa la extensión local y regional con vistas a elegir la opción terapéutica más adecuada, como es el caso de los tumores de cabeza y cuello o en el cáncer de mama¹⁶⁻²¹. Sin embargo, los resultados de estos estudios también pueden verosímilmente extrapolarse a pacientes sin enfermedad tumoral conocida sometidos a estudio por la presencia de adenopatías.

Las técnicas más empleadas en la práctica diaria son la ecografía y la tomografía axial computerizada (TAC). En un segundo lugar quedan otras opciones como la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET). Entre los hallazgos ecográficos asociados a una mayor probabilidad de patología tumoral se han descrito la disminución en la relación entre el diámetro longitudinal y el transversal (que confiere al ganglio una forma más redondeada), la hipertrofia excéntrica de la cortical, la mayor definición de los bordes respecto a los tejidos circundantes, la hipoecogenicidad o ausencia de hilio, el carácter hipoecoico global del ganglio o la presencia de calcificaciones (características sobre todo de las metástasis de origen tiroideo) o necrosis quística^{22,23}. La irregularidades en el patrón de vascularización del ganglio, detectadas mediante estudio Doppler o mediante inyección previa de contrastes, también ayudan a reforzar la sospecha de malignidad^{20,23-25}. Sin embargo, algunos de estos signos pueden estar presentes de manera frecuente en otros procesos no neoplásicos, especialmente la tuberculosis ganglionar²³.

Con respecto a los hallazgos en la TAC, aparte de las consideraciones sobre el tamaño máximo normal (que varían en función del territorio ganglionar), son datos sugestivos de malignidad la heterogenicidad en la densidad (la hipodensidad central suele indicar necrosis), la existencia de “clusters” o racimos (tres o más ganglios contiguos mal delimitados dentro del

mismo nivel), la forma redondeada, los signos de diseminación extracapsular (realce de la cápsula, bordes mal delimitados, obliteración de planos grasos circundantes, edema o engrosamiento de tejidos blandos adyacentes...), la calcificación en el interior del ganglio o el realce heterogéneo o periférico tras la administración de contraste intravenoso. Pero al igual que en la ecografía, ninguno de estos signos es patognomónico de patología tumoral y se describen numerosas excepciones, como son la existencia de calcificaciones o realce periférico en enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, el realce homogéneo en metástasis hipervasculares (tiroides, carcinoide...) o la densidad homogénea en el caso de los linfomas²⁶⁻²⁸.

De cualquier forma, a pesar de los avances en las pruebas de imagen, su grado de precisión, medido en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, nos deja aún una considerable proporción de casos en los que la incertidumbre nos obliga a dar un paso hacia el estudio anatomopatológico.

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS SOBRE EL SISTEMA LINFÁTICO

Hasta alcanzar el grado de conocimiento actual sobre la estructura del sistema linfático y su papel fisiológico, ha sido necesario recorrer un largo camino, a veces con la afortunada participación del azar y otras muchas gracias a la encomiable labor de experimentación de numerosos científicos, algunos cuyos nombres ocupan un puesto destacado en la Historia de la Medicina^{29,30}.

Se considera que las primeras menciones a un sistema vascular semejante al linfático se remontan a la Grecia antigua, donde físicos notables como Herófilo (300 a.C.) o Erasístrato (310-250 a.C.) eran miembros de la Escuela de Alejandría y por tanto tuvieron la posibilidad de realizar gran número de disecciones en el Museo Alejandrino. Aristóteles (figura 1), en el siglo IV a.C., describe *unas fibras localizadas entre los vasos sanguíneos y los nervios que contienen un líquido incoloro* e Hipócrates (figura 1) habla de nódulos linfáticos axilares y menciona *unos vasos que contienen sangre*

blanca. Posteriormente, Galeno de Pérgamo (129-199 d.C.) describe nódulos linfáticos mesentéricos y un *vaso lácteo* que contiene líquido quiloso (figura 1).

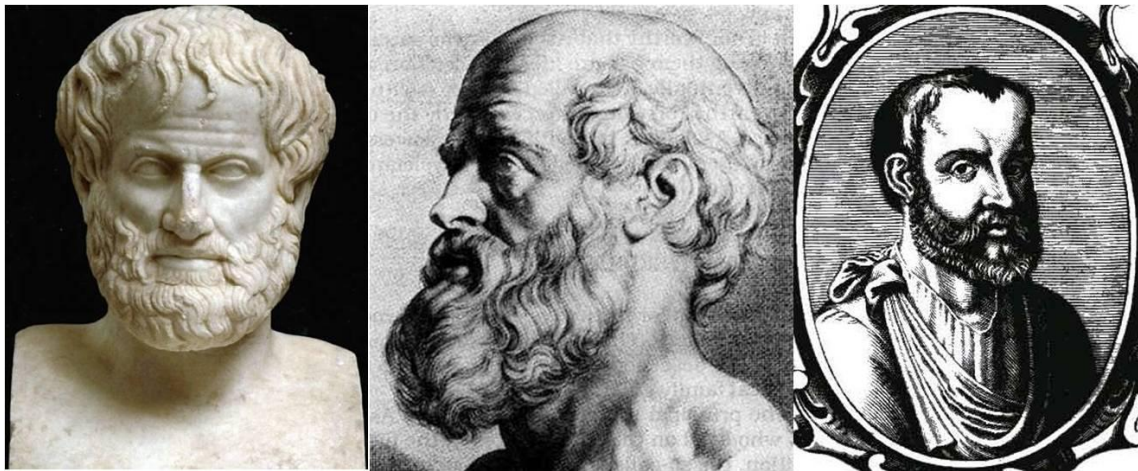


Figura 1. Aristóteles (izquierda), Hipócrates (centro) y Galeno (derecha).

Pero no fue hasta muchos siglos después cuando se realizaron grandes avances, impulsados por la prolífica labor de disección de cadáveres humanos por parte de anatomistas italianos del siglo XVI-XVII como Nicola Massa (1499-1569), Gabriello Fallopio (1523-1562) o Marcello Malpighi (1628-1689), considerado el fundador de la Microanatomía y el primer histólogo (figura 2), quien describió unas *glándulas conglobatas* que se disponían en el curso de los vasos linfáticos.

Las primeras descripciones del conducto torácico (denominado entonces *Vena alba thoracis*) se deben a observaciones realizadas durante la disección de animales de autores como Eustaquio (figura 2), quien en 1552 menciona este conducto de color lechoso en el caballo. Algo más tarde, de forma un tanto casual hizo otro tanto Gaspare Aselli (figura 2), quien al realizar la vivisección del abdomen de un perro para estudiar el diafragma detectó una fina red de vasos de color claro. El perro había ingerido alimento justo antes de la intervención y, al romper estos vasos observó la salida a través de ellos de un fluido de aspecto lechoso. Ante este hallazgo dejó de considerar estos vasos como estructuras nerviosas y repitió el experimento ya de forma dirigida en otros perros, tanto en ayunas como tras la ingesta, denominando finalmente a este *cuarto vaso mesentérico* como *veue albae aut lacteae*. Además, también describió la presencia de estructuras valvulares a lo largo de este vaso.



Figura 2. Marcello Malpighi (izquierda), Eustaquio (centro) y Gaspare Aselli (derecha).

En el siglo siguiente, Jean Pecquet (1622-1674) (figura 3) avanzó en la caracterización del conducto torácico apoyado de nuevo en vivisecciones, siguiendo su recorrido, proximalmente hasta determinar su desembocadura en la vena subclavia y distalmente hasta la *cisterna chyli* que lleva su nombre. Otros contemporáneos de Pecquet, como Olaus Rudbeck (1630-1702) confirmaron estas observaciones; o Thomas Bartholin (1616-1680) (figura 3), quien ostenta además el honor de ser el primero en acuñar el término “vaso *linfático*”. Más tarde se avanzaría en el conocimiento del flujo y distribución a través del sistema linfático por medio de la inyección de sustancias como cera, mercurio o sebo animal llevadas a cabo por biólogos y anatomistas como Frederick Ruysch (1638-1731), Anton Nuck (1650-1692), Johann Nathanael Lieberkuhn, quien describió el origen de los linfáticos en las vellosidades intestinales, o Jan Swammerdam (1637-1680) (figura 3), que además mostró la presencia de estructuras valvulares que llevan su nombre.

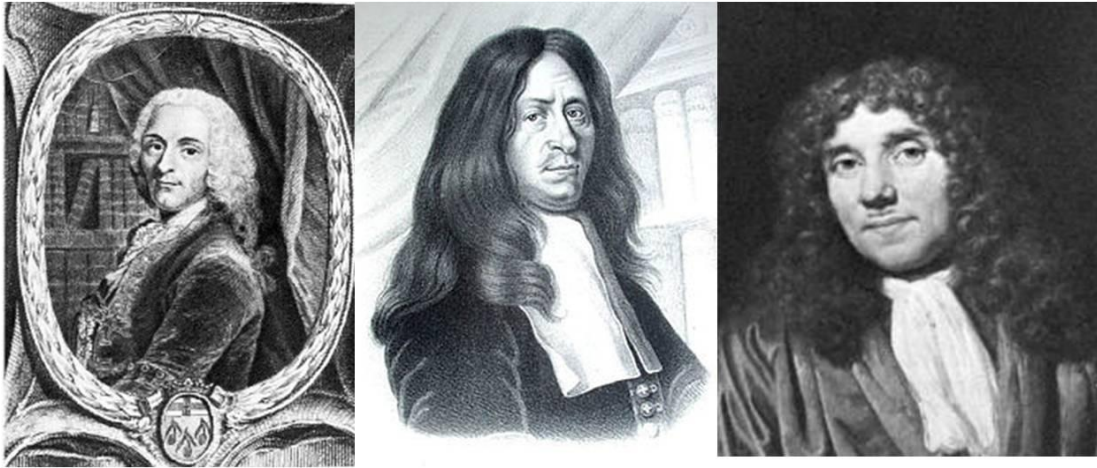


Figura 3. Jean Pecquet (izquierda), Thomas Bartholin (centro) y Jan Swammerdam (derecha).

En el siglo XVIII, el anatomista William Hunter (1718-1783) (figura 4) dedicó gran parte de sus investigaciones al estudio de lo que él denominaba el *sistema absorbente*, concluyendo que los anteriormente conocidos como vasos lácteos eran lo mismo que los linfáticos, y que todos ellos constituían un gran sistema general distribuido por todo el cuerpo con la finalidad de la absorción de sustancias. Se sumó a sus estudios, aportando nuevas técnicas como la inyección de mercurio, su hermano pequeño John Hunter (1728-1793), quien finalmente le sobrepasaría en fama al ser considerado el “padre de la Cirugía moderna”.

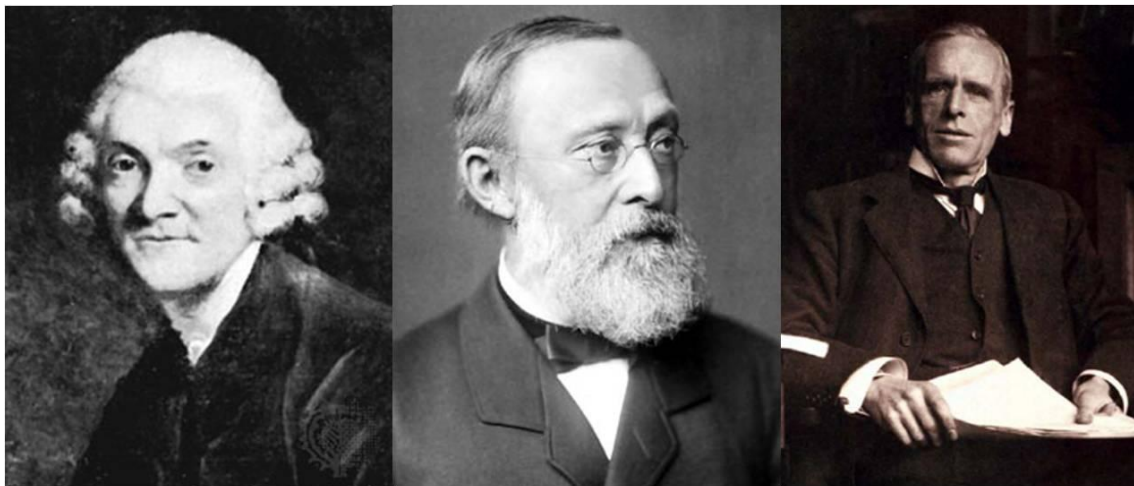


Figura 4. William Hunter (izquierda), Rudolf Virchow (centro) y Ernest Starling (derecha).

Desde un punto de vista histológico, fisiológico y patológico, son dignas de mención las observaciones de Albert Von Kölliker (1817-1905), quien tras

analizar la disposición íntima de núcleos y membranas a lo largo de los capilares linfáticos concluyó que éstos constituían un continuo, o de Rudolf Virchow (1821-1902) (figura 4), cuyas investigaciones condujeron a la idea de que los ganglios linfáticos actuaban como barrera y filtro, extrayendo del fluido linfático inclusiones indeseables. Así mismo sentó las bases, con casi un siglo de anticipación, del concepto de ganglio centinela, al postular que se podría seguir el camino que seguirían las células tumorales hacia los distintos ganglios linfáticos en su vecindad en función de la localización del tumor primario. Por otro lado, fue el primero en utilizar los términos “linfoma” y “linfosarcoma” y en describir la afectación de los ganglios supraclaviculares por tumores de origen torácico y abdominal, lo que aún en nuestros días se denomina *ganglio de Virchow*³¹. No obstante, ya a principios del siglo XVIII Jean Louis Petit (1674-1760) había demostrado la diseminación de un cáncer de mama hacia ganglios axilares. Más tarde, Gabriel Andral (1797-1876) diagnosticaría por primera vez una linfangitis carcinomatosa en estudios autópsicos, y Thomas Hodgkin (1798-1866), en su artículo de 1832 titulado *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*, describió la enfermedad que llevaría su nombre³² (figura 5).

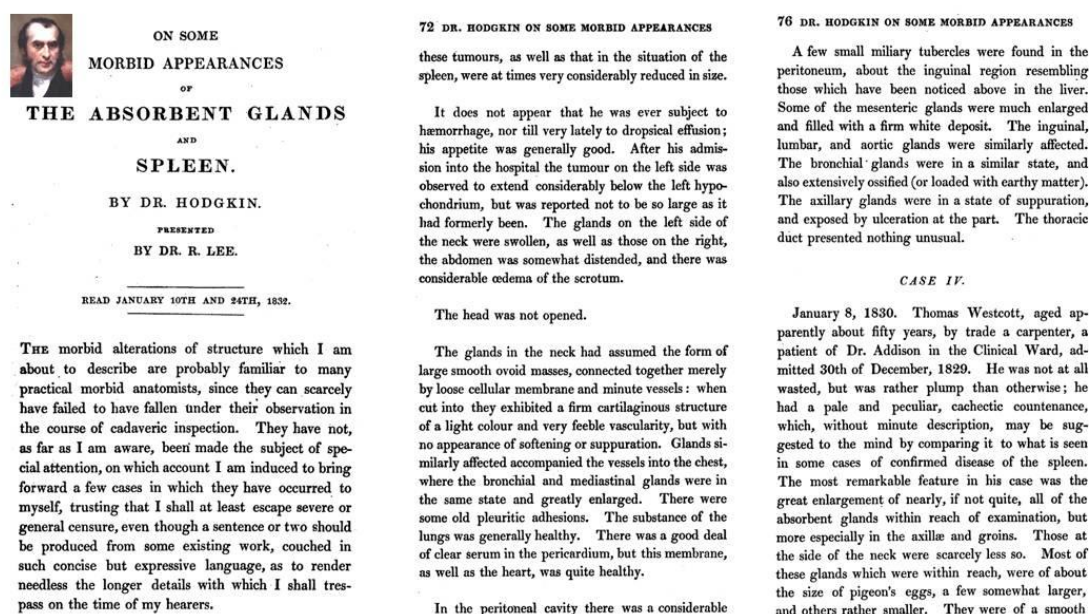


Figura 5. Escrito original de 1832 en el que Thomas Hodgkin, cuyo retrato se muestra en la esquina superior izquierda, describe la enfermedad que llevaría su nombre.

Carl Ludwig (1816-1895) fue el primero en proponer que la linfa surgía a partir de un filtrado de la sangre, que rezumaba como consecuencia de la diferencia de presiones entre el interior de los capilares y el intersticio. El movimiento de la linfa a través de los vasos linfáticos fue posteriormente descrito por Arnold Heller en 1869. Otro salto cualitativo se lo debemos a Ernest Starling (1866-1927) (figura 4), por cuanto mostró la influencia de un equilibrio entre presiones hidrostáticas y oncóticas, tanto en los capilares como en el espacio intersticial, para la adecuada formación del fluido linfático, e incluso fue capaz de emplear modelos experimentales para predecir cambios en el flujo linfático según las variaciones en dichas presiones³³.

Desde el punto de vista puramente morfológico, se considera que se logró caracterizar de forma completa la estructura anatómica del sistema linfático en la primera mitad del siglo XIX (figura 6).

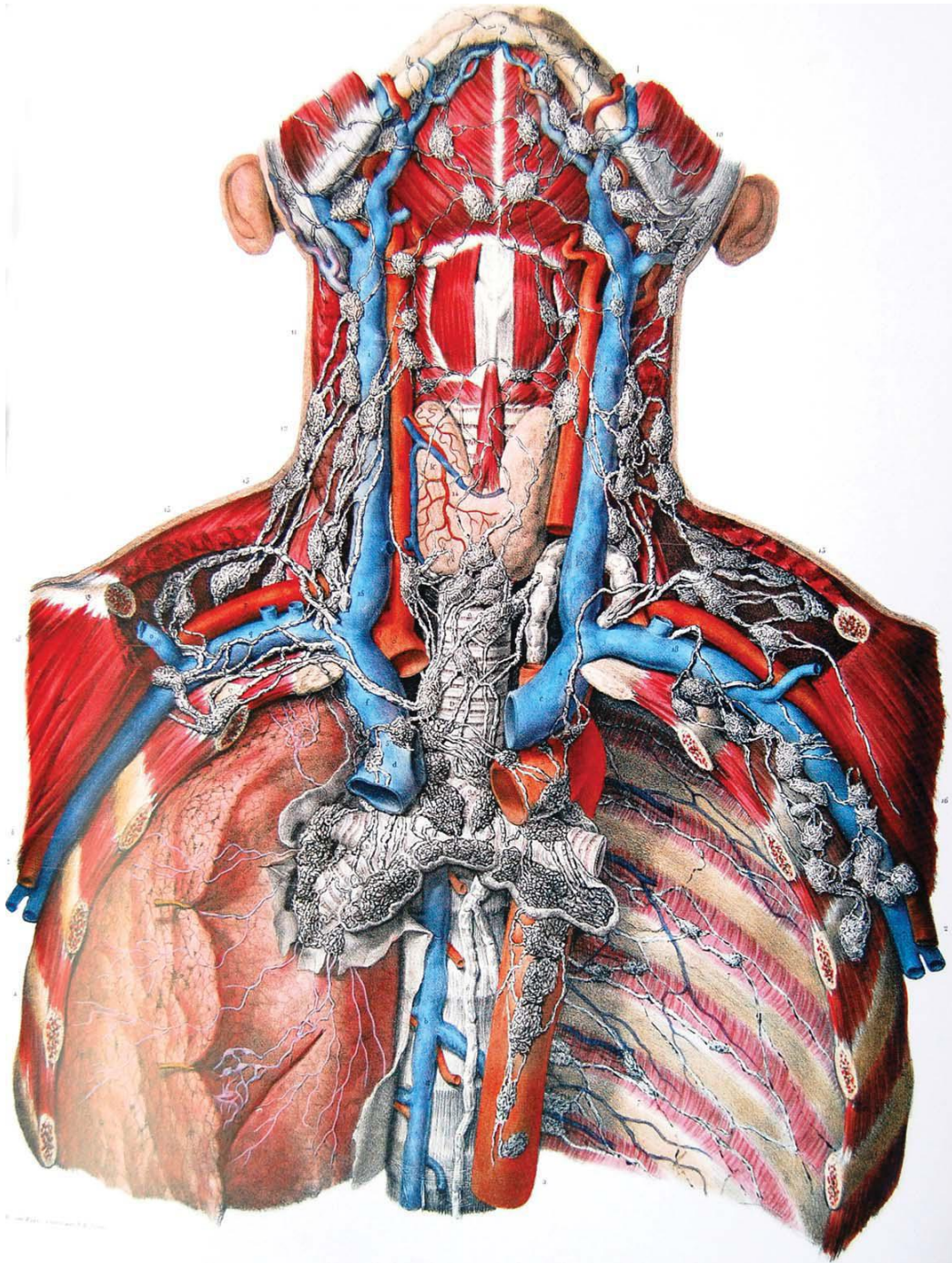


Figura 6. Lámina del Atlas de Bourguery y Jacob (1831-1854) mostrando el sistema linfático de las regiones cervical y torácica.

RECUERDO ANATÓMICO DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático está constituido por un complejo entramado de conductos de diferente calibre distribuidos por todo el organismo (a excepción del sistema nervioso central y tejidos avasculares como el cartílago) y entre los cuales se disponen una serie de órganos o tejidos estructurados^{30,34}. Estos órganos o tejidos linfáticos a su vez se clasifican de forma convencional en tres grupos: 1. Los órganos primarios, que son la médula ósea y el timo; 2. Los órganos secundarios entre los que se encuentran las placas de Peyer, el bazo y los ganglios linfáticos; y por último, 3. Los órganos terciarios que se desarrollarían tras el nacimiento a partir de procesos inflamatorios, habitualmente crónicos³⁵.

Entre los vasos linfáticos, según su calibre, localización y estructura microscópica, podemos distinguir capilares, vasos colectores, troncos y conductos. Los capilares linfáticos, con un diámetro entre 30 y 80 μm , se entremezclan entre los capilares sanguíneos y tienen la peculiaridad, a diferencia de estos últimos que forman un continuo entre la circulación arterial y venosa, de presentar un extremo ciego a modo de fondo de saco o brote de árbol. Grupos de capilares confluyen para formar los vasos colectores, de mayor calibre y provistos de válvulas que aseguran el movimiento unidireccional del fluido linfático. Cada una de las unidades o segmentos resultantes entre estas válvulas se denomina linfangión.

Los vasos colectores, a su vez, desembocan en alguno de los ganglios linfáticos dependientes del territorio de drenaje concreto donde se encuentran, pasando a denominarse entonces vasos aferentes. Cada ganglio suele tener varios vasos aferentes, aunque los de menor tamaño pueden presentar uno solo³⁶. Por el contrario, la salida del fluido linfático del ganglio se realiza habitualmente a través de un único vaso eferente, que posteriormente puede desembocar de forma directa en un tronco o bien hacer escala en uno o más ganglios adicionales.

Desde los troncos linfáticos, la linfa desemboca en los conductos linfáticos, directamente o tras haber pasado por una estructura sacular localizada en la región paravertebral anterior del abdomen denominada *cisterna*

chyli o cisterna de Pecquet. Esto sucede con los vasos de las áreas intestinal, hepática y lumbar. Los conductos linfáticos terminan desembocando en la circulación venosa. El conducto linfático principal, responsable del drenaje de la mayor parte del fluido linfático del organismo, lo hace cercano a la desembocadura de la vena subclavia izquierda. Por el contrario, los vasos linfáticos de la región superior derecha del tórax, del miembro superior derecho y del lado derecho de la cabeza y el cuello comunican con la circulación venosa a través del conducto torácico derecho, en un punto cercano a la desembocadura de la vena subclavia derecha³⁷. De manera esquemática, la figura 7 muestra la estructura de la circulación linfática a través de sus diversos elementos.

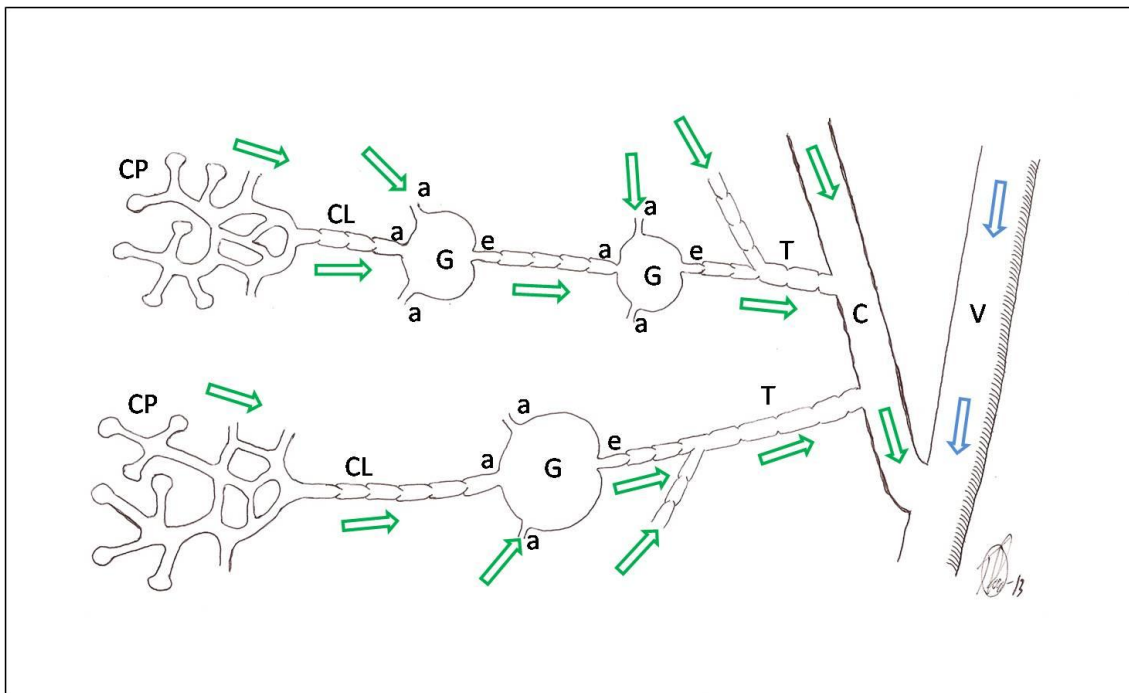


Figura 7. Organización esquemática de la circulación linfática. CP: capilares linfáticos; CL: colectores linfáticos; a: vasos aferentes; e: vasos eferentes; G: ganglio linfático; T: tronco linfático; C: conducto linfático; V: vaso venoso. Flechas verdes: dirección del flujo linfático. Flechas azules: dirección del flujo sanguíneo.

Los ganglios linfáticos, cuyo número total en el organismo humano se estima que se aproxima a los 800 y cuyo tamaño oscila en condiciones normales entre 1 y 10 mm, habitualmente se distribuyen formando grupos, acúmulos o cadenas de los que depende el drenaje de la linfa de territorios anatómicos concretos, en cierta medida predecibles. Estas cadenas con frecuencia se encuentran en la vecindad de arterias y venas.

Desde un punto de vista macroscópico, son estructuras en general irregularmente esféricas, de consistencia blanda y con una depresión más o menos acentuada en la zona del hilio, lugar donde se sitúa el vaso eferente y los vasos arteriales y venosos³⁷⁻³⁹.

Algunos de los grupos ganglionares se hallan en localizaciones profundas mientras otros son de localización periférica y por tanto accesibles a la exploración física, tanto del médico como del propio sujeto. De manera resumida se pueden agrupar los diversos territorios ganglionares como muestra la figura 8.

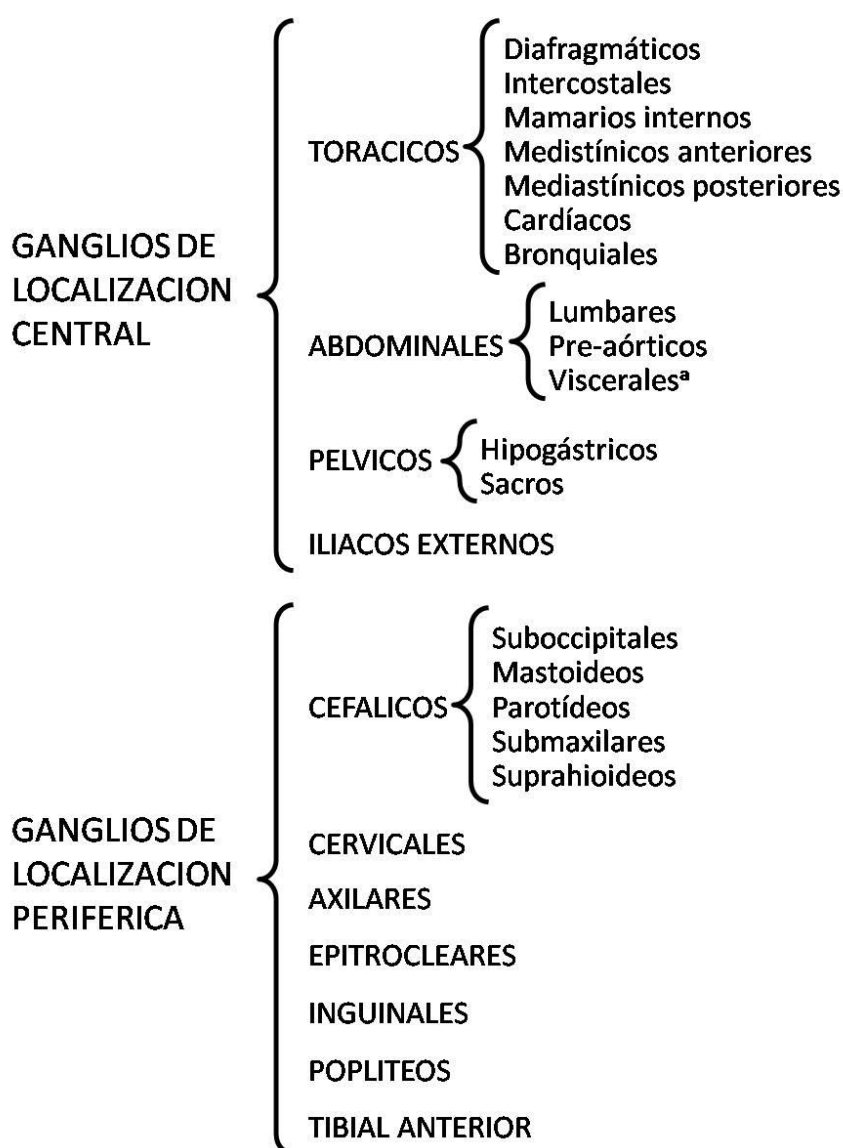


Figura 8. Grupos ganglionares linfáticos³⁷. ^aDentro de los ganglios abdominales viscerales se incluyen gástricos, esplénicos, pancreáticos, hepáticos, mesentéricos y meso-cólicos.

Centrándonos en las cadenas ganglionares periféricas (figura 9), los ganglios cervicales reciben vasos aferentes de drenaje de los territorios extra e intracraneales (tras hacer estación en los ganglios cefálicos), así como de la región facial, orofaringe, lengua, esófago, laringe, tráquea, glándula tiroides y piel de la pared torácica superior. Las cadenas axilares drenan el miembro superior, la mama y parte de la pared torácica. De manera peculiar, los ganglios supraclaviculares reciben el drenaje del pulmón pero también llegan a hacerlo de territorios tan distantes como el tracto gastrointestinal o el genitourinario. Por último, de las cadenas inguinales depende el drenaje del miembro inferior y de los linfáticos superficiales procedentes de la región glútea, periné, ano, genitales externos y la mitad infraumbilical del abdomen^{2,37-}

39

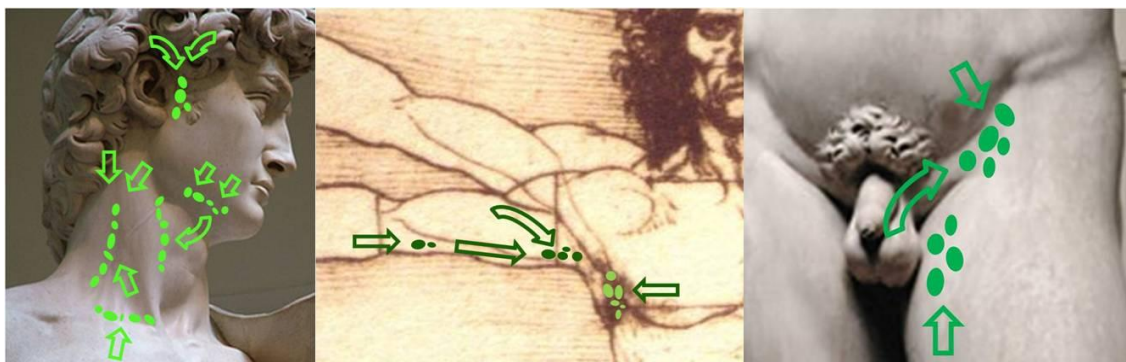


Figura 9. Principales cadenas ganglionares periféricas y sus vías de drenaje.

ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL GANGLIO Y LOS VASOS LINFÁTICOS

Los capilares linfáticos están compuestos por una única capa de células endoteliales unidas entre sí de modo irregular y con una membrana basal discontinua y en ocasiones ausente, lo que facilita la permeabilidad de líquidos, solutos y células. Dichas células endoteliales se encuentran fijadas a la matriz extracelular por medio de unos filamentos de anclaje.

La complejidad aumenta desde los vasos colectores en adelante, por cuanto ya disponen de membrana basal, de fibras musculares lisas a su alrededor y de estructuras valvulares, habitualmente de disposición bicúspide,

que dividen los conductos en segmentos individuales denominados linfangiones. Estos elementos facilitan el flujo unidireccional de la linfa^{30,34,37}.

Cada ganglio linfático (figuras 10 y 11) se encuentra recubierto por una fina cápsula de tejido conjuntivo que se ve interrumpida únicamente en la zona del hilio, por donde se sitúan los vasos sanguíneos y el eferente, así como en la desembocadura de los vasos aferentes. Estos vasos aferentes sirven de eje central a cada una de las regiones o compartimentos funcionales dispuestos al modo de los sectores de un círculo y en los cuales se distinguen distintas regiones, dentro de las cuales se pueden identificar diversos elementos. Justo por debajo de la cápsula y en toda su extensión discurre el fluido linfático a través de un estrecho espacio denominado seno subcapsular, que se continúa de forma radial, guiado por una serie de trabéculas fibrosas, hacia el interior del ganglio hasta llegar a la zona medular, dividiendo así los diversos compartimentos funcionales^{36,40}.

En la zona más superficial de estos compartimentos, por debajo del seno subcapsular, se localiza la zona cortical o *cortex*, ocupada por una serie de estructuras esferoidales ricas en linfocitos B denominadas folículos, inicialmente formados por células B *naïve* (folículos primarios). Cuando se produce un estímulo antigénico en el interior de estos folículos, tiene lugar una proliferación de células B productoras de anticuerpos y células B de memoria, constituyendo entonces un centro germinal que convierte al folículo primario en folículo secundario⁴⁰. Por debajo de la zona cortical se observa otra región, más rica en células T, denominada *paracortex* (*cortex* profundo según Sainte Marie³⁶), de morfología semiesférica. A la misma profundidad que esta región se pueden identificar unos vasos sanguíneos especializados conocidos como vénulas endoteliales altas (debido a que la altura de sus células de revestimiento es mayor que la de las células endoteliales de otros órganos y tejidos).

En una localización aún más profunda, ya en vecindad con el hilio, se sitúa la zona medular, constituida en gran medida por una serie de pequeños lagos confluentes, los senos medulares, que reciben el fluido linfático desde los senos trabeculares y lo dirigen finalmente fuera del ganglio a través del vaso

eferente. Entre dichos senos medulares se disponen áreas de estroma de morfología cilíndrica denominadas cordones medulares.

Sirven de esqueleto a esta compleja estructura una serie de poblaciones de células estromales, cada una con diferentes morfología y capacidad de producción de moléculas que permiten la mutua interacción con las células del sistema inmune^{41,42}. Básicamente podemos distinguir en el ganglio linfático tres tipos de células estromales. Las células foliculares dendríticas se localizan en el seno de los folículos, en la región cortical. Las células fibroblásticas reticulares predominan en la zona paracortical y alrededor de las vénulas endoteliales altas y producen fibras ricas en colágeno. Estas fibras conforman estructuras tubulares a modo de conductos que favorecen el desplazamiento de los linfocitos, de las células presentadoras de antígenos y de las propias moléculas antigénicas. Por último, las células reticulares marginales se disponen por debajo del seno subcapsular y conforman un tejido de soporte donde se encuentran macrófagos especializados en conducir los antígenos procedentes de dicho seno subcapsular y ponerlos en contacto con los linfocitos B acumulados en los folículos⁴³.

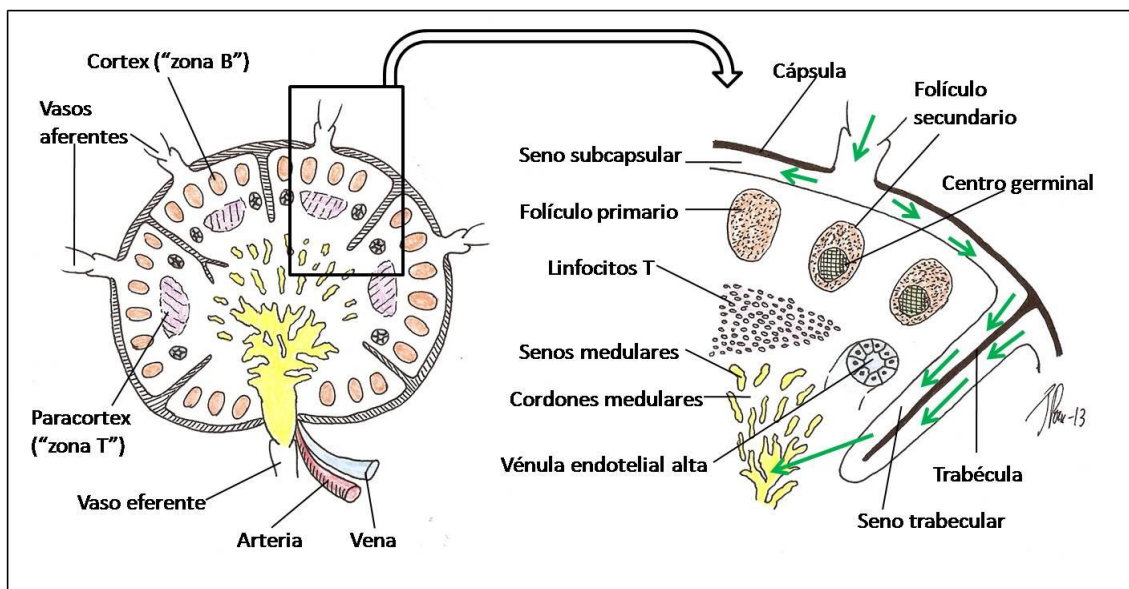


Figura 10. Estructura esquemática del ganglio linfático. Las flechas verdes indican la dirección del flujo linfático.

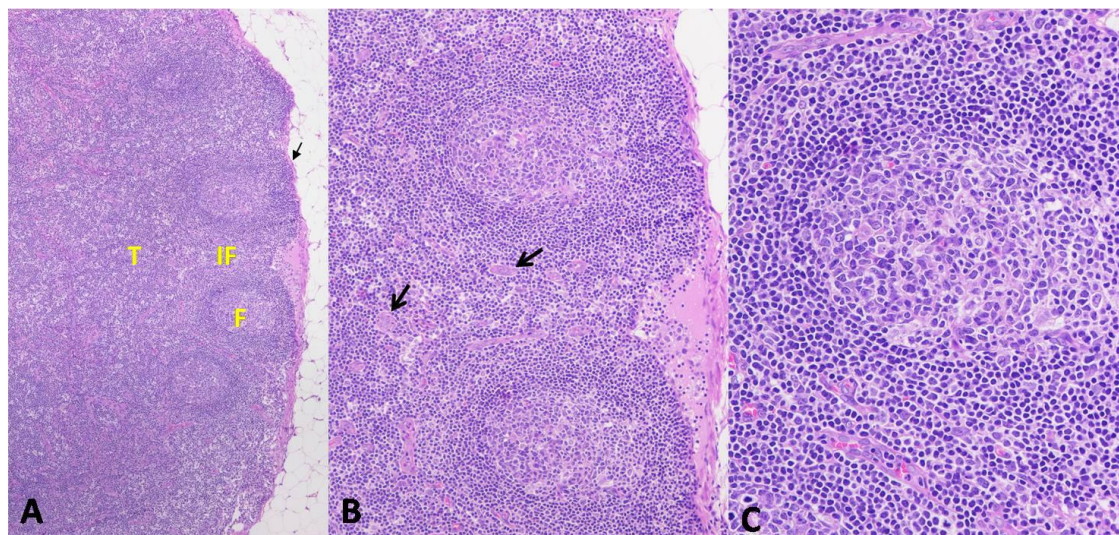


Figura 11. Imagen histológica de un ganglio linfático normal. A: Visión panorámica (T: zona T; IF: zona interfolicular; F: foliculo; flecha: cápsula). B: detalle del córtex (flechas: vénulas endoteliales altas); C: detalle de un foliculo.

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL SISTEMA LINFÁTICO

Aunque ya se postuló a principios del siglo XX el origen embrionario del sistema linfático a partir de los vasos sanguíneos⁴⁴, ha sido en los últimos 20 años cuando se ha demostrado este origen de manera fehaciente^{34,35}. El conocimiento actual, a la luz de los trabajos más recientes, demuestra que células endoteliales venosas migran al encuentro de células del mesodermo lateral atraídas por la producción de factor de crecimiento vascular endotelial-C (VEGF-C) por parte de estas últimas, constituyendo así los denominados sacos linfáticos⁴⁵. La producción ulterior de determinadas citoquinas por parte de las células mieloides del entorno, favorece la transformación de gran parte de estos sacos linfáticos en un entramado grosero conocido como plexo linfático primario. Con la participación de múltiples mediadores, estos plexos continúan su remodelación hasta conformar finalmente los capilares linfáticos, vasos colectores y conductos de mayor calibre^{34,46}.

Por otro lado, algunas células fetales multipotenciales procedentes del tejido hepático embrionario, terminan diferenciándose en células progenitoras inductoras de tejido linfoide (LTi), que aunque comparten características ultraestructurales y moleculares con las células “natural killer” (NK), no se ha

podido demostrar de forma concluyente que sean precursoras de éstas⁴⁷. Estas células LTi se dirigen hacia algunos de los sacos linfáticos, generando acúmulos celulares primordiales a partir de los cuales se irán desarrollando los ganglios linfáticos. En el momento del nacimiento la estructura de los ganglios se limita a un simple ovillo de finas fibras rodeado de una cápsula³⁶. A medida que tienen lugar los estímulos antigénicos, la llegada de células linfoides y la interacción entre éstas y el estroma por medio de citoquinas, moléculas de adhesión y otros mediadores, van conformando la estructura celular íntima de los ganglios, con el desarrollo de las vénulas endoteliales altas, los folículos y el resto de regiones dentro de cada compartimento.

Finalmente, en el desarrollo de las zonas en las que los conductos linfáticos desembocan en el sistema venoso, tanto los fenómenos de agregación plaquetaria, que ayudan a mantener separados los flujos linfático y venoso, como la participación de los macrófagos restringiendo la proliferación de células endoteliales linfáticas, permiten que la frontera entre ambas circulaciones permanezca bien delimitada³⁴.

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático participa básicamente en dos misiones fundamentales en el organismo: la homeostasis de fluidos y la función inmunológica. Adicionalmente, contribuye de forma específica a la absorción de sustancias lipídicas en el intestino y su conducción hasta la circulación sanguínea. Con respecto a la primera, contribuye al mantenimiento del volumen y composición del espacio intersticial, evitando la acumulación de líquido que conduciría a la aparición de edema. Tomando como fundamento la ley postulada por Starling, vemos que en el flujo de líquido, moléculas y células intervienen tanto las presiones hidrostáticas como osmóticas presentes en el interior de los capilares sanguíneos y en el espacio intersticial circundante. En condiciones normales, el balance final entre estas presiones da como resultado un flujo neto de salida de los capilares hacia el espacio intersticial³⁰. Allí, ciertas características de los capilares linfáticos favorecen la conducción ulterior de este excedente hacia el interior de su luz.

Las células endoteliales que revisten los capilares linfáticos carecen habitualmente de membrana basal, manteniéndose en contacto con el espacio intersticial por medio de unas fibras de anclaje que evitan su colapso ante cambios de presiones. Presentan además unas uniones intercelulares irregulares, no continuas, y su disposición íntima conforma una serie de solapamientos que consiguen que se facilite la entrada de fluido, moléculas y células, pero a medida que aumenta el volumen de líquido en su interior, estos solapamientos o *flap valves* se cierran impidiendo el retorno del líquido al espacio intersticial^{30,34} (figura 12). Por otro lado la amplitud de los huecos intercelulares conduce a un movimiento no selectivo de proteínas, de forma que la composición proteica de la linfa y el espacio intersticial es muy similar.

Existen otros factores que promueven el flujo del líquido o sus elementos desde los capilares sanguíneos hacia el intersticio y de allí al interior de los capilares linfáticos, como son las propiedades electrostáticas tanto de la matriz extracelular, proporcionadas esencialmente por los glucosaminoglicanos, como de la región subendotelial de los capilares linfáticos, o bien el tamaño y naturaleza de los solutos. A este respecto, se ha visto que las sustancias coloides y las lipofílicas y aquellas cuyo tamaño oscila entre 10 y 100 nm muestran una mayor facilidad de captación por los capilares linfáticos³⁰.

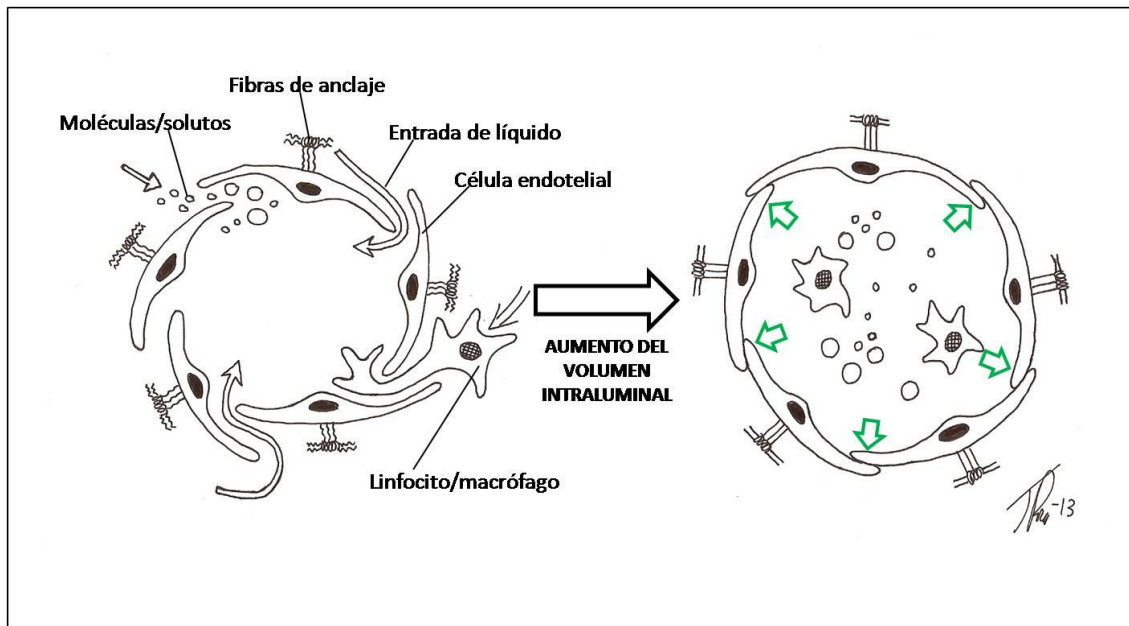


Figura 12. Esquema de la estructura de los capilares linfáticos. La entrada de linfa provoca un aumento de presión intraluminal que cierra las uniones intercelulares e impide su flujo retrógrado.

Una vez en el interior de los capilares linfáticos, el fluido linfático continúa su camino hacia los colectores. Estos conductos, además de exhibir ya una membrana basal continua, muestran otras dos características fundamentales que condicionan el flujo unidireccional de la linfa: la existencia de válvulas y de células musculares lisas a su alrededor. Estos dos elementos se mantendrán presentes en el resto de conductos de mayor calibre hasta su desembocadura en el sistema venoso sanguíneo. Las válvulas delimitan una serie de unidades funcionales denominadas linfangiones (figura 13). A medida que aumenta el volumen acumulado de linfa en uno de estos linfangiones, la presión ejercida sobre la válvula proximal provoca su cierre. A su vez, las células musculares lisas dispuestas a su alrededor tienen capacidad de contracción espontánea, estimulándose el aumento en la frecuencia de contracciones ante las fuerzas de distensión desarrolladas al aumentar el volumen de linfa en el interior del linfangión. El resultado final es la apertura de la válvula distal y la propulsión del fluido linfático hacia la siguiente unidad funcional, repitiéndose nuevamente la secuencia^{30,34}.

A estas fuerzas intrínsecas se suma el efecto “exprimidor” de los tejidos circundantes con los movimientos, fundamentalmente el musculoesquelético, así como del pulso arterial y los movimientos respiratorios, conduciendo el

fluido linfático de forma confluyente por troncos y conductos hasta retornar a la circulación venosa sanguínea, completándose así el ciclo. El flujo linfático es mucho más lento que el sanguíneo, estimándose en unos doce litros diarios los retornados a la circulación sanguínea. De éstos, alrededor de cuatro litros desembocan directamente en el sistema venoso a través de los conductos principales, mientras que el resto es recuperado desde el sistema arteriovenoso de cada uno de los ganglios linfáticos⁴⁸.

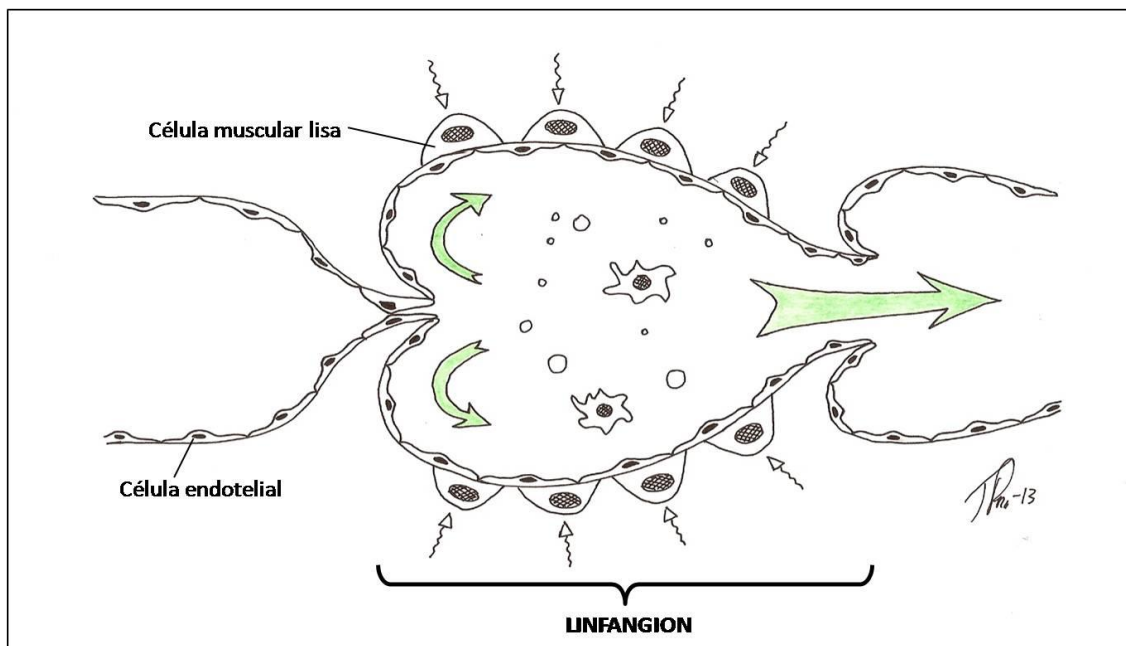


Figura 13. Esquema de la dirección del flujo linfático en los vasos colectores.

Los avances en el conocimiento de la función inmunológica del ganglio linfático han atravesado múltiples obstáculos, derivados entre otros motivos de la heterogeneidad de los ganglios, tanto en tamaño como en complejidad, la dificultad para la realización de cortes homogéneos y estudios *in vivo* y la tendencia por tanto en muchos de los trabajos a realizar estudios puramente celulares tras la destrucción del tejido, lo que impedía obtener conclusiones fiables sobre el correlato estructural y funcional³⁶.

La distribución difusa por todo el organismo de la circulación linfática, sus múltiples interconexiones y la estrecha relación con la circulación sanguínea suponen una significativa ventaja desde el punto de vista inmunológico por cuanto permiten establecer una “red de vigilancia” en la que cualquier elemento antigénico, especialmente los antígenos procedentes de

agentes infecciosos, puede ser eficazmente detectado y procesado para posteriormente desarrollar la respuesta efectora óptima y la capacidad de reproducirla en el futuro, de forma magnificada y topográficamente dirigida, ante estímulos antigénicos reiterados. Es comprensible por tanto que la densidad de vasos y tejidos linfáticos sea mayor en órganos como la piel, el tracto digestivo y las vías respiratorias, dado que son los lugares por donde con más frecuencia acceden los microorganismos.

Aparte de la unión de los conductos linfáticos principales con el sistema venoso sanguíneo, cada ganglio linfático supone una encrucijada entre ambas circulaciones, ya que se ve atravesado por el flujo de linfa pero también recibe el flujo sanguíneo por medio de una red arteriovenosa que entra y sale del órgano a la altura del hilio. Así, las células del sistema inmunológico disponen de diversas vías de entrada, tránsito y migración estrechamente relacionadas. Algunos trabajos han estudiado los movimientos de las distintas poblaciones celulares a través de los ganglios^{36,49,50}, pudiendo evidenciar que no existen compartimentos estancos en estas migraciones celulares.

Se estima que un 10-15 % de las células que llegan desde los vasos aferentes son del tipo de los macrófagos (células presentadoras de antígeno, células dendríticas...) y el resto son linfocitos, mientras que la práctica totalidad de las células que abandonan el ganglio por el vaso eferente son linfocitos, de los cuales la mayoría proceden de la circulación sanguínea, accediendo al espesor del ganglio a través de las vénulas endoteliales altas. Se calcula que el tiempo promedio que emplea cada linfocito en migrar a través del ganglio es de unas 24 horas⁴⁹.

Funcionalmente se puede hablar de dos tipos de inmunidad⁴⁰. La inmunidad innata (también denominada “nativa” o “natural”) es aquella cuyos elementos están ya preparados para hacer frente a los agentes infecciosos sin necesidad de haber contactado previamente con ellos y supone la primera línea de defensa. Genera una respuesta de intensidad similar independientemente del número de procesos infecciosos previamente experimentados y no distingue significativamente entre unos agentes infecciosos y otros. Sus principales participantes son las barreras

fisicoquímicas (fundamentalmente las superficies epiteliales y las sustancias antimicrobianas que éstas producen), las células con capacidad fagocítica (neutrófilos y macrófagos), células dendríticas, células NK, sustancias proteicas de la sangre (incluyendo el complemento y otros mediadores inflamatorios) y diversas citoquinas reguladoras.

Por otro lado, la inmunidad adaptativa (también conocida como “específica” o “adquirida”) requiere para su desarrollo pleno, el contacto previo con el agente infeccioso y la respuesta efectora va dirigida a microorganismos concretos o a lo sumo a un grupo pequeño de microorganismos que comparten similitudes antigénicas. En compensación, se consigue que la respuesta sea más expandida y eficaz en subsiguientes infecciones por el mismo agente y genera un pool de células con “memoria” que permanecen de forma indefinida en el organismo para facilitar esta expansión en la respuesta. Los principales elementos en este tipo de inmunidad son los linfocitos (células B y T) y las moléculas que producen, como son los anticuerpos. Es en el inicio y desarrollo de esta inmunidad adaptativa donde los ganglios linfáticos juegan un papel crucial.

A su vez, la inmunidad adaptativa genera dos tipos principales de respuesta: la humoral y la celular. La primera tiene lugar ante infecciones por agentes extracelulares, siendo el resultado final la producción de anticuerpos que se unen al microorganismo y lo neutralizan por diversos mecanismos. La inmunidad celular, por el contrario, va dirigida contra elementos que son fagocitados por los macrófagos o bien contra microorganismos que se integran en el interior de otras células del huésped, como sucede con los virus. La respuesta efectora en estos casos es la activación de los macrófagos por parte de linfocitos T-helper para que destruyan al microorganismo o bien, en el segundo escenario, la destrucción de la célula infectada por parte de los linfocitos T-citotóxicos para eliminar así el reservorio de la infección.

Aunque hemos visto anteriormente que dentro de la estructura del ganglio linfático existen distintas áreas o regiones conformadas principalmente por un tipo u otro de células, una vez llegado un estímulo antigénico concreto, las células se desplazan de una región a otra para poder interactuar entre sí y

llevar a cabo la respuesta efectora adecuada. En un primer momento, antes de producirse ese estímulo antigénico, las células *naïve* (aquellas células maduras que no han contactado anteriormente con ningún antígeno) alcanzan el ganglio desde la circulación sanguínea y migran a su interior desde las vénulas endoteliales altas. Su distribución a un área u otra depende de la composición en quimioquinas producidas por las células estromales de cada microambiente^{40,51}. Así, las áreas paracorticales son ricas en quimioquinas producidas por las células fibroblásticas reticulares, como CCL19 y CCL21, que se unen al receptor CCR7, presente en la superficie de los linfocitos T y de las células dendríticas. En cambio, en las áreas foliculares las células dendríticas foliculares producen moléculas como la CXCL13, quimioquina cuyo receptor, el CXCR5, se encuentra en las membranas de los linfocitos B. De este modo cada población celular va “ocupando su lugar en el tablero”.

Establecido ya este escenario, podemos resumir de modo muy simplificado la secuencia de eventos tras la llegada de un antígeno del siguiente modo:

- 1- El antígeno, procedente del foco de infección, es incorporado al interior de los capilares linfáticos, llegando al interior del ganglio a través de los vasos aferentes, habitualmente usando como vehículo una célula dendrítica (célula presentadora de antígeno), aunque en ocasiones viajando de forma libre.
- 2- La célula dendrítica alcanza la región paracortical desplazándose inicialmente por el seno subcapsular y después en dirección centrípeta por el seno trabecular, entrando allí en contacto con los linfocitos T.
- 3- Cuando se produce este contacto entre célula dendrítica y linfocito T, la presentación del antígeno genera la activación de los linfocitos T y su proliferación, produciendo una expansión clonal de una población específica frente a este antígeno.
- 4- En caso de producirse una respuesta celular, la población de linfocitos proliferada provocará la destrucción de las células infectadas directamente (linfocitos T citotóxicos) o bien tras promover la activación de macrófagos que destruirán los microorganismos.

5- Si el microorganismo es extracelular, se generará una respuesta humoral. Para ello, la célula B entra en contacto con el antígeno y, con la participación de linfocitos T-helper, tiene lugar una expansión clonal, una proliferación de células B específicas. Algunas de ellas comenzarán a producir anticuerpos frente a dicho antígeno y otras se transformarán en células de memoria que terminarán residiendo en la médula ósea y favorecerán respuestas más amplificadas ante futuros estímulos con el mismo antígeno.

Desde un punto de vista micro y macroscópico, la activación de estas respuestas y la proliferación clonal de las distintas poblaciones celulares, así como la proliferación de los distintos tipos de células estromales, tendrá como consecuencia el aumento en la densidad celular de las distintas áreas del ganglio y el consiguiente aumento en el tamaño global del mismo.

MECANISMOS DE DISEMINACIÓN LINFÁTICA EN LOS PROCESOS TUMORALES

Se asume que la diseminación de las células tumorales a través de los ganglios linfáticos regionales es un acontecimiento temprano en muchos de los tumores sólidos y que los vasos linfáticos sirven como ruta preferente para esta diseminación. Hasta hace dos décadas no se habían podido identificar marcadores específicos de la circulación linfática, y la invasión y transporte de células malignas a través de dicha circulación se consideraba un proceso meramente pasivo, facilitado por las propiedades físico-químicas de los vasos linfáticos. Por un lado, la ausencia de membrana basal en los capilares y las uniones intercelulares irregulares facilitarían la entrada de las células. El mayor calibre de los vasos linfáticos con respecto a los capilares sanguíneos también contribuiría a su desplazamiento. Además, su menor velocidad de flujo, asociada a la aparición de menos turbulencias, y una inferior cantidad de sustancias tóxicas en comparación con la circulación sanguínea aumentarían la supervivencia de las células neoplásicas⁵²⁻⁵⁵.

Sin embargo, el descubrimiento y caracterización de diversos marcadores linfáticos específicos en los últimos años ha conducido a un

enfoque diferente, en el que la interacción molecular de las células tumorales con las células endoteliales linfáticas juega un papel más activo y cobra especial importancia el desarrollo de nuevos vasos, es decir, la linfangiogénesis. Aunque se han analizado múltiples moléculas relacionadas con el sistema linfático^{53, 56-58}, la mayor parte de los estudios se centran en el papel que juega la familia de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que en el período embrionario contribuyen a la formación inicial de los sacos linfáticos a partir de la diferenciación de células endoteliales sanguíneas^{34,45,46,59}.

De este modo, se ha podido demostrar la *sobre-expresión* de estos factores de crecimiento, fundamentalmente VEGF-C y VEGF-D, por parte de diversas líneas celulares tumorales originadas en cavidad oral, pulmón, sistema nervioso, páncreas, próstata, vejiga urinaria, tiroides, ovario, células melánicas de la piel, colon, estómago, endometrio y mama^{54,57,60,61}. Esta producción aumentada, al unirse a los receptores ubicados en la superficie de las células endoteliales linfáticas (fundamentalmente el VEGFR-3) conllevaría en muchos de los casos la proliferación de vasos linfáticos en la vecindad del tumor. Esta proliferación a su vez incrementaría la superficie endotelial total, con lo que las células tendrían mayor capacidad de acceso al sistema linfático. Se ha llegado a proponer incluso que los neovasos linfáticos podrían “envolver” a las células tumorales y transportarlas así directamente a su interior⁵⁴. Aunque existe controversia al respecto, algunos autores propugnan que la linfangiogénesis no sólo se produce en la región peritumoral sino también en el seno del propio tumor⁶², si bien no se ha podido aclarar si estos vasos intratumorales son funcionantes, dado su aspecto desestructurado y la mayor presión local en el intersticio. En varios de estos tumores se ha podido establecer una relación pronóstica entre el grado de *sobre-expresión* de estos factores de crecimiento y la mayor aparición de metástasis ganglionares e incluso la menor supervivencia global de los pacientes. Se ha observado también en modelos experimentales que los macrófagos tumorales también expresan en mayor cantidad VEGF-C y VEGF-D, así como su correspondiente receptor VEGFR-3, de modo que se establecería un sistema de retroalimentación positiva en el que se estimularía

su activación y migración por sí mismos y por las células tumorales y a su vez incentivarían la linfangiogénesis^{56,63}.

Además de la linfangiogénesis peritumoral mencionada, hay estudios que muestran una peculiar “preparación a distancia” de los ganglios dependientes del territorio donde se origina el tumor, antes incluso de ser invadidos por las células tumorales⁵⁶. Se produciría así un transporte de los factores de crecimiento de la familia VEGF producidos por el tumor a través de los vasos linfáticos, que a su llegada al ganglio provocarían una proliferación linfangiogénica a su alrededor, favoreciendo la ulterior llegada de las células tumorales. Éstas por su parte continuarían produciendo mayor cantidad de factores de crecimiento, completando la proliferación vascular linfática.

La desorganización en la vascularización de muchos tumores sólidos y el consiguiente ambiente hipóxico contribuyen también a la diseminación linfática. Por un lado, la hipoxia es un estímulo para la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y de VEGF, favoreciendo la linfangiogénesis⁶⁴. Por otro, su resultado final es la frecuente aparición de áreas de necrosis, alrededor de las cuales las células neoplásicas se desprenden con mayor facilidad para posteriormente acceder al interior de los vasos linfáticos⁵⁴.

Una vez en el interior de los vasos linfáticos, las células tumorales se sirven de las mismas moléculas de adhesión presentes en la superficie de las células endoteliales linfáticas y que en condiciones fisiológicas utilizan los linfocitos para su desplazamiento y migración, como son el receptor de macrófagos manosa-1 (MR-1) o la molécula de adhesión vascular CLEVER-1, que se unirían a receptores como el CCR7^{53,56}.

Las evidencias a nivel molecular de la interacción entre células endoteliales linfáticas y células neoplásicas han permitido incluso, mediante el uso de células tumorales marcadas con proteínas fluorescentes, demostrar macroscópicamente y en tiempo real, el tráfico de estas células por el sistema linfático⁶⁵. Además, las rutas en cierto modo predecibles de diseminación linfática según la localización anatómica del tumor primario, han contribuido al desarrollo del concepto de ganglio centinela y a su aplicación práctica con el

objeto de afinar en su estadificación y guiar la actitud terapéutica más adecuada.

La técnica del ganglio centinela se basa en la afectación secuencial y escalonada de los ganglios dispuestos en un territorio de drenaje concreto de acuerdo con la distribución de los mismos en un entramado confluyente y unidireccional. El objetivo es detectar el primer ganglio en el territorio de drenaje en una fase pre o intraoperatoria que permita su análisis histológico y, en el caso de no evidenciarse la presencia de células malignas, evitar un vaciamiento ganglionar más radical y sus consiguientes morbilidades, como la limitación de la movilidad del miembro, el edema, las infecciones secundarias y las alteraciones sensitivas⁶⁶.

Los primeros casos en los que se practicaron rudimentos de esta técnica fueron publicados por Gould en 1951 en un paciente con tumor parotídeo⁶⁷ y posteriormente en pacientes con cáncer de pene⁶⁸ y melanoma⁶⁹. La técnica se propuso por primera vez en el cáncer de mama por el grupo de Giuliano⁷⁰ en 1994. En los últimos años se han ido mejorando las técnicas y son ya una práctica habitual en tumores como el melanoma o el cáncer de mama⁷¹⁻⁷³. El procedimiento consiste en la inyección de una sustancia en el área intra o peritumoral cuya migración, a través de los conductos linfáticos hacia los primeros ganglios en su camino, pueda ser posteriormente detectada. Aunque en un principio se empleaban sustancias colorantes (azul de isosulfán, azul de metileno...) que debían ser detectadas a simple vista, más adelante se desarrollaron técnicas de medicina nuclear que empleaban trazadores como la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño o el sulfuro de renio⁷³. En la actualidad se suelen recomendar técnicas con isótopos, solas o en combinación con agentes colorantes.

Mención especial merecen los mecanismos de diseminación en el caso de los linfomas, por cuanto su similitud, en muchos casos, con los linfocitos normales en cuanto a su perfil molecular, principalmente reflejada en sus proteínas de superficie, les permite seguir unas vías de diseminación diferentes que remedan el “tráfico libre” y el tropismo específico observado en los linfocitos no neoplásicos en el contexto de respuestas inmunológicas

fisiológicas⁷⁴. Las distintas combinaciones de receptores de superficie en los linfocitos, ya sean *naïve*, activados, maduros o de memoria, y según el lugar por donde accedió cada microorganismo que provocó una respuesta efectora, permiten establecer una serie de “códigos” o “firmas” de acceso, que en último término conducen a la migración de los linfocitos a aquellos lugares donde se les requiere, guiados por el correspondiente microambiente de quimioquinas que actúan como ligandos para dichos receptores. Este fenómeno hace que la afectación del sistema linfático en los linfomas no siga un patrón anatómicamente tan predecible como en los tumores sólidos.

De este modo, las células de la micosis fungoide, ejemplo de linfoma T, en sus fases iniciales expresan fundamentalmente receptores como el antígeno linfocitario cutáneo (CLA), por lo que la diseminación, incluso por parte de las células presentes en la circulación sanguínea, se realiza sobre todo a lo largo de la superficie cutánea, mientras que con la progresión de la enfermedad se produce una disminución en la densidad de estos receptores y se *sobre-expresan* otros como el CCR7, con la consiguiente afectación de los ganglios linfáticos. Por el contrario, los linfomas B suelen expresar en su superficie receptores como el CXCR4 y CXCR5, cuyos ligandos están presentes en las células endoteliales altas y los folículos, en el interior de los ganglios linfáticos.

En conclusión, la diseminación de los linfomas no es tanto un reflejo de la progresión de la enfermedad, como sucede en otros tumores, sino del grado de preservación del comportamiento fisiológico de sus células de origen. De esta forma, mientras neoplasias bien diferenciadas, como los linfomas foliculares, pueden presentar una afectación difusa de múltiples ganglios alejados unos de otros, los linfomas de alto grado se comportan en su diseminación de manera similar a otros tumores sólidos, con progresiones fundamentalmente locales y/o regionales. Este concepto explica también por qué la diseminación de los linfomas se centra en ocasiones en localizaciones donde se ha producido una lesión traumática o una respuesta inflamatoria de cualquier índole, puesto que las células tumorales, con su correspondiente composición de receptores de superficie, se ven atraídas por la activación endotelial y la producción local de ciertas quimioquinas⁷⁴.

Es de igual forma comprensible, que la mayoría de los linfomas se originen a partir de células B y fundamentalmente en las fases evolutivas que cursan en el seno de los centros germinales o posteriormente, dado que es en estos períodos donde se produce de forma fisiológica su expansión clonal⁷⁵. Este proceso lleva implícito el desarrollo de numerosas mutaciones de los genes que codifican las regiones variables de las inmunoglobulinas, llevándose a cabo después la selección y proliferación de aquellas líneas celulares que producen las inmunoglobulinas que se unirán específicamente a los antígenos microbianos presentes en cada infección^{75,76}. Entre estas mutaciones, en el caso de los linfomas foliculares, por ejemplo, cobra especial importancia la traslocación t(14;18), que genera unas células “linfoma-like”⁷⁶. Sin embargo, estas células están presentes en una gran proporción de sujetos sanos^{77,78}, siendo necesarios otros factores añadidos para franquear la frontera entre la proliferación fisiológica y la tumoral, como son la presencia de más mutaciones o el microambiente de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión generado por las células estromales del entorno^{75,77,79}.

TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA BIOPSIA ESCISIONAL Y PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA EN EL LABORATORIO

La técnica quirúrgica de la biopsia ganglionar es *a priori* sencilla, hasta el punto de que en la mayoría de los tratados y manuales sobre técnicas operatorias básicas no suelen existir descripciones específicas. La mayoría de los ganglios periféricos biopsiados se disponen en una localización relativamente superficial que permite en muchos casos emplear únicamente anestesia local. Excepción a esta regla son los ganglios de la región cervical, en la que la disección puede extenderse más en profundidad y existe un riesgo no despreciable de dañar estructuras vecinas significativas, como la vena yugular, la arteria carótida o alguna de sus ramas o bien el nervio espinal. Por este motivo se aconseja, siempre que exista la infraestructura adecuada, emplear en esta región anestesia general⁸⁰.

En el caso de los ganglios cervicales se aconseja mantener elevado el cabecero para favorecer el colapso de la circulación venosa yugular. Una vez

asegurada la asepsia según los protocolos habituales, se realiza una incisión en la piel suprayacente siguiendo las líneas de tensión (o líneas de Langer) que se extenderá en superficie un centímetro a cada lado del ganglio palpable y en profundidad hasta percibir la superficie del mismo. Tras realizar una incisión en la fascia correspondiente, se diseca cuidadosamente el ganglio para liberarlo de sus estructuras vecinas y finalmente se extrae, evitando en todo momento una manipulación grosera que provoque una distorsión en su arquitectura y que pueda dificultar la interpretación de los hallazgos histológicos⁸⁰. Las técnicas para asegurar la hemostasia y para el cierre de la piel son superponibles a las empleadas en el resto de procedimientos quirúrgicos sobre lesiones cutáneas o subcutáneas (figuras 14,15 y 16).



Figura 14. Instrumental necesario para la biopsia escisional de un ganglio linfático periférico.

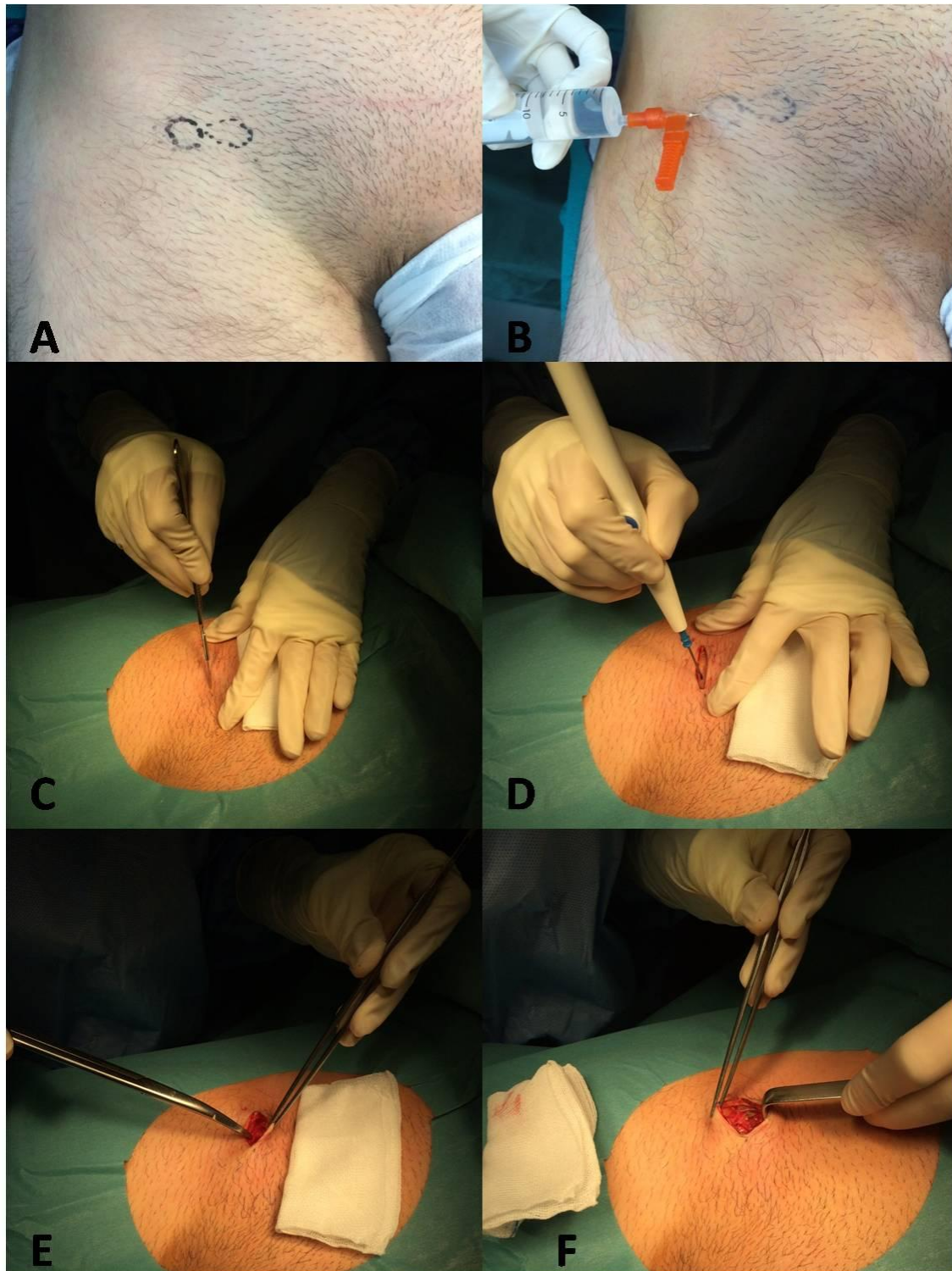


Figura 15. Técnica quirúrgica de la biopsia escisional de un ganglio linfático periférico. A: Marcaje previo de la localización del ganglio. B: Infiltración con anestesia local. C y D: Incisión de la piel y control de hemostasia con electrocoagulación. E y F: Disección de planos en profundidad hasta la localización del ganglio.

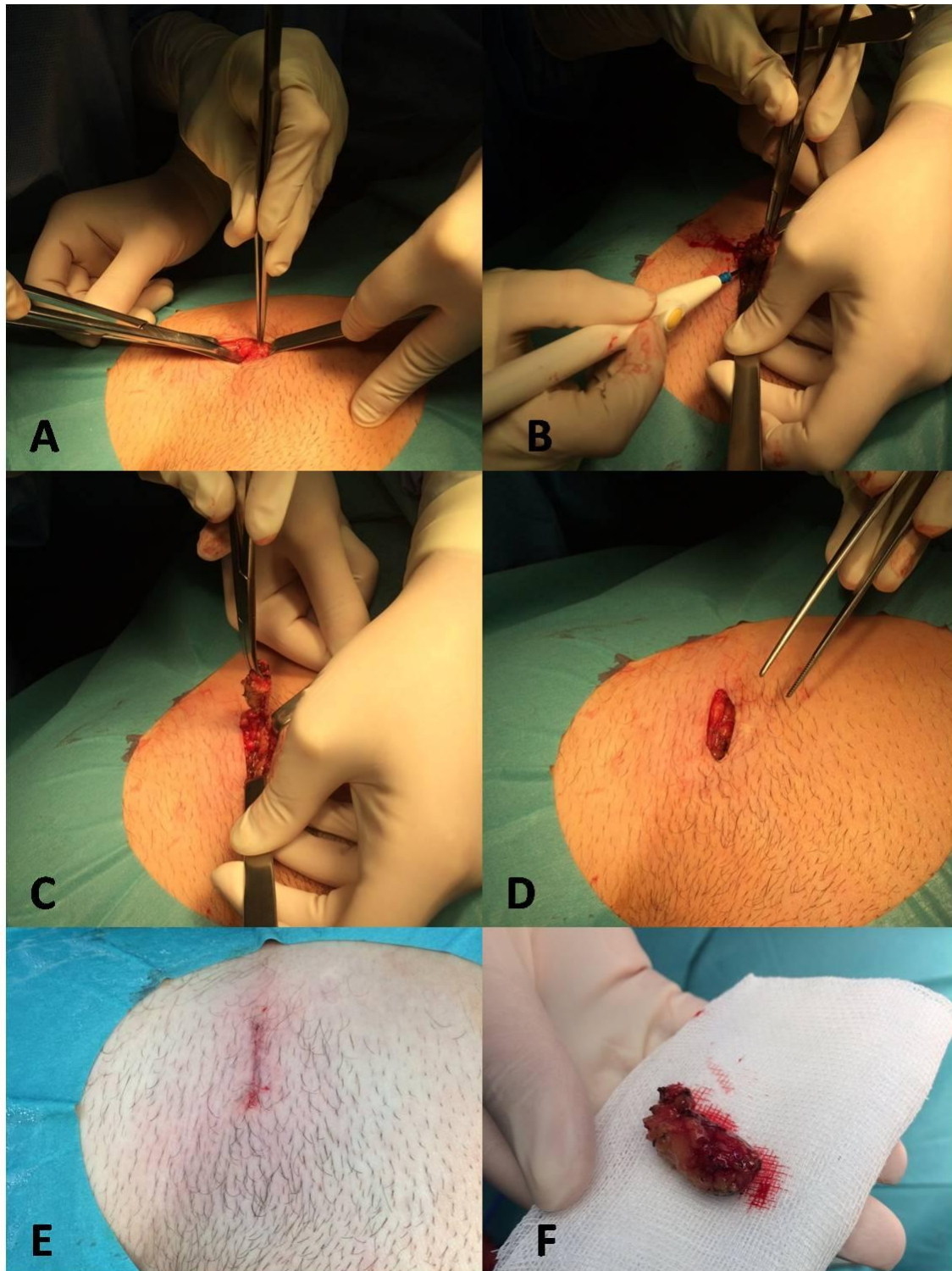


Figura 16. Técnica quirúrgica de la biopsia escisional de un ganglio linfático periférico (continuación). A y B: Disección y separación del ganglio de las estructuras vecinas. C: Extracción del ganglio. D: Revisión de la hemostasia. E: Cierre de la piel. F: Pieza quirúrgica.

Una vez realizada la biopsia escisional, es importante para evitar la aparición de artefactos en el estudio histológico, seguir unas normas básicas de manejo de las muestras⁸¹. Conviene que sean remitidas al Departamento de

Anatomía Patológica pasados no más de treinta minutos desde su obtención. La biopsia debe depositarse en una gasa estéril humedecida en suero salino dentro de un contenedor seco enfriado a 4 ° C y que a su vez se coloque sobre una base de hielo picado para evitar la contaminación bacteriana y la autólisis.

Habitualmente la muestra se fracciona en dos partes iguales siguiendo una dirección perpendicular a su eje mayor. Una de estas mitades se secciona en láminas de pocos milímetros de espesor para su posterior fijación en formalina tamponada y en fijadores especiales como la solución de B-5 (compuesta por cloruro mercurico, acetato sódico, agua destilada y formaldehído al 35-37 %) y su inclusión finalmente en parafina. La otra mitad, tras la realización de improntas citológicas, se puede dividir en varias muestras para otros estudios especiales, entre los que se incluyen la toma de material en fresco para estudios microbiológicos, genotípicos y de citogenética, fijación de pequeños fragmentos en líquido de Karnovsky o en glutaraldehído al 2.5 % para microscopía electrónica, congelación de tejido para estudios de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica e inmunoperoxidasa y maceración de material en medio de cultivo para preparar suspensiones celulares susceptibles de ser cultivadas *in vitro*. Para los fragmentos congelados se aconseja la congelación instantánea del material por inmersión en isopentano a -50 ° C, lo cual evita la formación de hielo intratisular y produce menos artefactos sobre la imagen histológica.

Dentro de las tinciones más comúnmente empleadas se encuentran la hematoxilina-eosina (que permite discernir el patrón arquitectural de crecimiento, nodular o difuso, e identificar los nucléolos característicos de las células de Reed-Sternberg), la técnica de Giemsa (útil para identificar eosinófilos y mastocitos), el tricómico de Masson (que ayuda a definir las áreas de fibrosis en procesos como la enfermedad de Hodgkin), las impregnaciones argénticas para fibras de reticulina (que contribuyen a detectar zonas de nodularidad y pérdidas de arquitectura en las infiltraciones por tumores sólidos), el PAS y el verde de metilo-pironina (ambos útiles para identificar elementos en diferenciación hacia células plasmáticas)⁸². Se puede emplear también la técnica de Ziehl-Neelsen para identificar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. Para la identificación de hongos se utilizan

tinciones como el PAS o técnicas con soluciones argénticas como el Grocott y las tinciones de Gram, Brown-Breen y Giménez pueden ayudar a detectar formas bacterianas, como por ejemplo del género *Bartonella* ante la sospecha de una enfermedad por arañazo de gato⁸³.

FUNDAMENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO

Entre las grandes series de pacientes con adenopatías publicadas en la literatura existe gran heterogeneidad en cuanto a la selección de los casos y su manejo diagnóstico y terapéutico. En algunos trabajos se analizan grupos de edad concretos⁴ y en otros una única localización⁸⁴. En algunos estudios se analizan todos los casos llegados a una unidad especializada, independientemente de que al final necesiten estudio biópsico o no^{13,85}, y en otros se analizan únicamente series sometidas a punción-aspiración con aguja fina (PAAF)⁸⁴. Otros autores practican un enfoque más general, orientado desde el punto de vista de la consulta de Atención Primaria¹⁰⁻¹².

En cualquier caso, la gran mayoría de las grandes series de casos se remontan a hace más de dos décadas, por lo que el espectro etiológico y la prevalencia de cada una de las causas podrían estar alejadas de la realidad actual. Uno de los motivos de ello podría ser la aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que además de producir linfadenopatía por sí mismo, ha determinado un significativo aumento en la prevalencia de enfermedades oportunistas- infecciosas y tumorales-, muchas de las cuales pueden manifestarse con adenopatías. Curiosamente, en una de las series más importantes publicadas, la de Vassiliakopoulos *et al*¹³, se excluyen del estudio de forma expresa los pacientes con infección por VIH conocida. También en este sentido, los trabajos que tratan de establecer modelos matemáticos predictores de la necesidad de realizar biopsia ganglionar no tienen en consideración la infección por VIH.

Además, en las últimas décadas hemos sido testigos de un fenómeno de globalización del planeta, no solo en términos de facilidad y rapidez de comunicación, sino también en cuanto a un crecimiento casi exponencial en los

desplazamientos de los individuos, ya sea con fines lúdicos, humanitarios o, en mayor proporción, en relación con el fenómeno de la inmigración por motivos económicos y laborales⁸⁶⁻⁹². Esta circunstancia ha traído consigo el aumento del número de casos de enfermedades importadas y de aquellas asociadas a un nivel socioeconómico inferior, muchas de las cuales presentan entre sus manifestaciones clínicas la aparición de adenopatías, como es el caso, por ejemplo, de las enfermedades de transmisión sexual⁹³. En el caso de la tuberculosis, por ejemplo, el aumento en su prevalencia se relaciona con las dos vertientes, la de la migración y la de la infección por el VIH.

Desde un punto de vista geográfico, España se ubica en un área estratégica que sirve de zona de paso fundamentalmente desde regiones de América Latina y África, tanto del norte como subsahariana, en este flujo migratorio. Sin embargo, no parecen existir en la literatura trabajos que analicen las enfermedades asociadas a la aparición de adenopatías en nuestro entorno más cercano.

HIPOTESIS DE TRABAJO

En la práctica clínica diaria nos encontramos con un número significativo de pacientes a los cuales se les indica una biopsia ganglionar cuyo resultado no conduce a un diagnóstico etiológico concreto ni a la instauración de tratamientos específicos. Se intuye también que algunos de los casos en los que se llega al diagnóstico de un proceso neoplásico, dicho diagnóstico se ha retrasado por la utilización indiscriminada y secuencial de gran cantidad de pruebas complementarias o porque se ha estimado necesario un período observación previo a la biopsia. La práctica también indica que la realización de una PAAF, bien sea porque se obtiene un material insuficiente o porque se analiza una zona inapropiada del ganglio, produce retraso diagnóstico o incluso falsos diagnósticos.

Por todo ello, creemos que un estudio detallado, clínico y epidemiológico, en profundidad, de la experiencia sobre la rentabilidad diagnóstica de la biopsia ganglionar y su etiología, debería contribuir a mejorar la práctica médica. La elaboración de un protocolo diagnóstico, con un esquema de decisiones apoyado en variables clínicas y epidemiológicas, podría permitirnos seleccionar de una forma más adecuada aquellos pacientes que requerirían una biopsia ganglionar, reduciendo el número de biopsias innecesarias y su morbilidad, al mismo tiempo que agilizaríamos el estudio de los casos con patología tumoral.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral fueron:

- Conocer la frecuencia con la que se realizan biopsias de adenopatías en territorios periféricos con fines diagnósticos en nuestra institución.
- Describir cuáles son las causas relacionadas con la aparición de adenopatías periféricas y que conducen a la realización de biopsia en nuestro entorno más cercano.
- Conocer la variación a lo largo del tiempo de las distintas causas de adenopatía.
- Analizar la variabilidad en el espectro etiológico en función del sexo, grupos de edad o poblaciones específicas como los pacientes extranjeros o aquellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Conocer la proporción de pacientes en los que se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) antes de la biopsia y analizar el grado de concordancia entre los resultados de las punciones y las biopsias quirúrgicas.
- Describir las características clínico-epidemiológicas de los casos de tuberculosis ganglionar a cuyo diagnóstico se llega mediante biopsia de ganglios periféricos.
- Analizar las variables clínicas o epidemiológicas asociadas a una mayor o menor prevalencia de adenopatías de origen neoplásico y proponer un esquema de decisiones que pudiera ser de utilidad en orden a predecir la naturaleza maligna del proceso.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes sometidos a biopsia escisional de ganglios linfáticos periféricos con fines diagnósticos, así como de los hallazgos histológicos de dichas biopsias, realizadas en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid durante el período comprendido entre los años 2007 y 2011, ambos incluidos.

ÁMBITO GEOGRÁFICO

La Fundación Jiménez Díaz de Madrid, centro hospitalario de tercer nivel, es una institución sanitaria colaboradora concertada incluida desde hace décadas en la red de hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud. Desde el año 2007 es considerado el hospital de referencia del Área 14 de la Comunidad de Madrid. La gran mayoría de los pacientes atendidos son por ello pertenecientes al ámbito de la sanidad pública.

Durante el período de estudio, la modificación de las áreas sanitarias en la Comunidad de Madrid produjo un aumento muy significativo en la población cubierta por la Fundación Jiménez Díaz, como se pone de relieve en la tabla 2.

2007	2008	2009	2010	2011
298063	453232	434754	434754	442289

Tabla 2. Población cubierta por el área sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz en cada uno de los años del período de estudio.

De acuerdo con los datos reflejados en las memorias anuales de la Fundación Jiménez Díaz⁹⁴⁻⁹⁸, se ha observado un aumento progresivo en la actividad asistencial durante el período de estudio, tanto en el número de consultas externas como de intervenciones quirúrgicas y urgencias atendidas. En la tabla 3 se muestran los datos desglosados en cada uno de estos cinco años.

	Consultas externas	Total de cirugías	Cirugías ambulatorias	Urgencias
2007	300718	19420	8868	91329
2008	477227	20792	6989	95626
2009	718956	24601	12938	108293
2010	832213	28606	15489	114899
2011	921947	33557	19481	118047
Período 2007-2011	3251061	126976	63765	528194
Promedio anual	650212	25395	12753	105639

Tabla 3. Actividad asistencial en la Fundación Jiménez Díaz en el período 2007-2011.

MÉTODO DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la selección de los pacientes se partió del total de biopsias recibidas en el Departamento de Anatomía Patológica durante el período del estudio y codificadas como “ganglio linfático” en la base de datos de dicho departamento.

Tras la revisión de las historias clínicas, se excluyeron en un primer lugar todos aquellos casos con biopsias de territorios centrales (ganglios mediastínicos, hiliares, retroperitoneales, ilíacos...). Posteriormente se excluyeron también todas aquellas biopsias de ganglios periféricos realizadas en el contexto de estudios de extensión y estadificación de procesos neoplásicos ya diagnosticados con anterioridad (vaciamientos ganglionares tras el diagnóstico de tumores del área ORL, mamarios, melanomas, etc.). Por último, fueron también excluidos aquellos casos en los que los ganglios

analizados formaban parte de las piezas enviadas rutinariamente al Departamento de Anatomía Patológica tras intervenciones quirúrgicas realizadas sin un fin diagnóstico concreto, como son las herniorrafias inguinales, las cirugías de by-pass aorto-femoral o las endarterectomías carotídeas. Excepción a este último criterio fueron aquellos casos en los que el paciente estaba siendo valorado por la presencia de adenopatías y se aprovechó una cirugía programada por otro motivo para realizar la biopsia ganglionar, quedando estos pacientes incluidos en el presente estudio. El esquema de selección de los pacientes queda reflejado de forma gráfica en la figura 17.

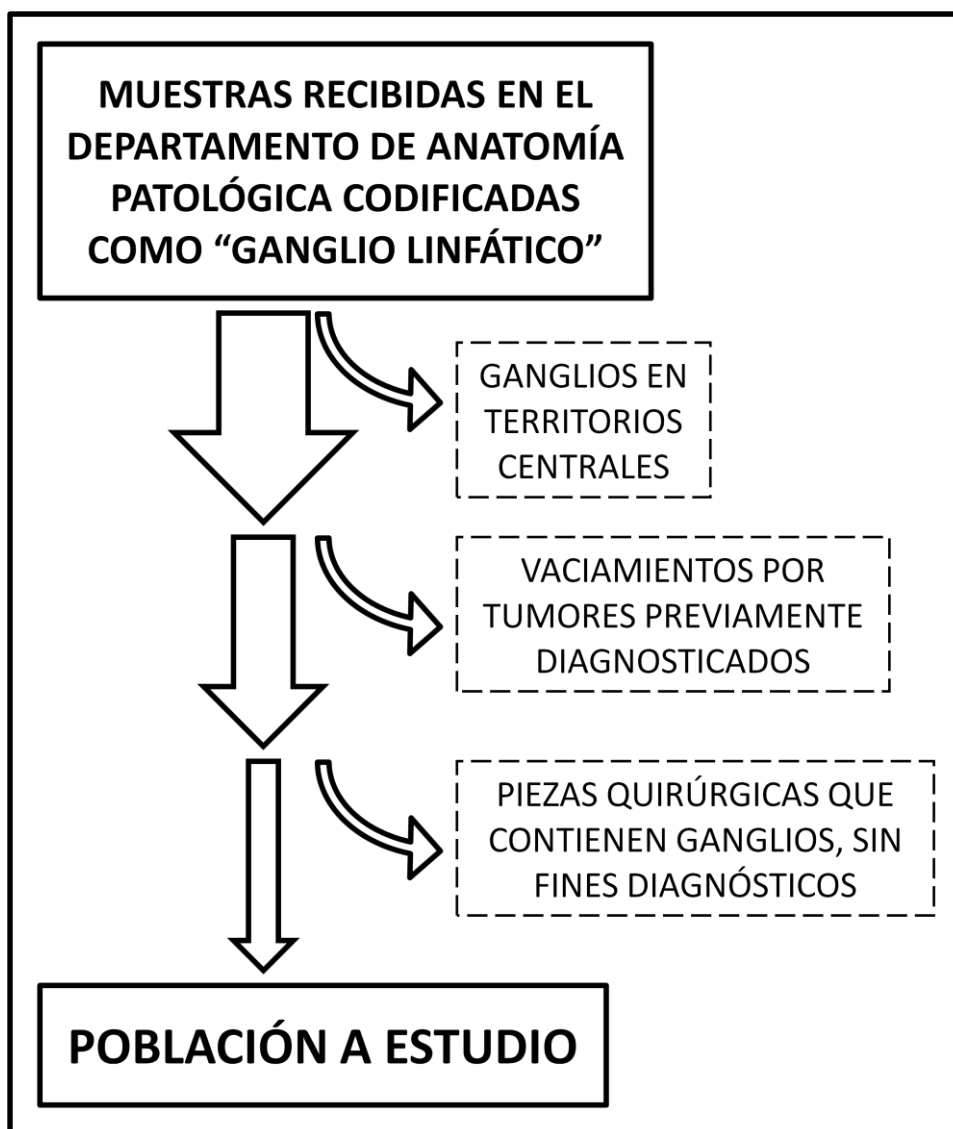


Figura 17. Esquema de la secuencia de selección de pacientes del estudio.

VARIABLES ANALIZADAS

En cada paciente se registraron una serie de variables epidemiológicas y clínicas para su posterior análisis. A continuación se detalla la lista de estas variables y las aclaraciones pertinentes para ayudar a comprender y analizar los resultados ulteriores:

- Sexo.
- Edad. Se considera la edad del paciente en el momento de la realización de la biopsia ganglionar.
- Nacionalidad. En aquellos pacientes en los que no quedaba reflejada esta información en los datos de filiación o en la historia clínica se especificó al menos el carácter de extranjero ateniéndonos a su número de identidad, que en ese caso viene precedido por las letras “X” o “Y”.
- Antecedentes de diabetes mellitus.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se especifica si la infección era conocida previamente o si se descubrió durante el proceso diagnóstico que condujo a la biopsia ganglionar.
- Antecedentes de enfermedad neoplásica. Se detalla si el tumor se detectó en un pasado lejano y se consideraba “curado”, si se trataba de una neoplasia activa con estabilidad clínica en los últimos 6 meses o si el tumor fue diagnosticado menos de 6 meses antes, teniendo en cuenta en este caso que la biopsia ganglionar no formaba ya parte del estudio de extensión inicial.
- Toma previa de corticosteroides sistémicos.
- Presencia de fiebre. Se considera tanto la fiebre relatada por el paciente como la detectada de forma objetiva durante la exploración física.
- Presencia de síndrome constitucional, entendido como la aparición de al menos uno de los siguientes: astenia, anorexia y pérdida ponderal.

- Presencia de ganglios dolorosos. Se considera tanto lo contado por el paciente como la descripción de dolor a la palpación del territorio en la exploración reseñada por el médico.
- Modo en el que se descubre la presencia de la adenopatía. Se hace distinción entre si es percibida por el paciente, por el médico a la exploración o únicamente tras la realización de pruebas de imagen.
- Territorios ganglionares afectos. Se distinguen los casos con afectación de un único territorio periférico de forma unilateral o bilateral o bien de territorios múltiples, tanto si son todos ellos periféricos como si es uno periférico y otros centrales. Para ello se tiene en cuenta tanto la exploración física del médico como las pruebas de imagen realizadas.
- Coexistencia de adenopatías en territorios centrales.
- Localización del ganglio biopsiado. Se codifican los territorios como cervical, supraclavicular, axilar, inguinal y otros. A efectos de simplificación del posterior análisis y debido a la escasa definición topográfica tanto en los informes quirúrgicos como en las exploraciones físicas, se incluyen en el territorio cervical los ganglios cefálicos (submaxilares, parotídeos...).
- Coexistencia de patología local en las estructuras que forman parte del territorio de drenaje del ganglio biopsiado (amigdalitis, patología odontológica, chancros, úlceras...). Se consideran aquellas alteraciones que se detecten o el paciente relate dentro del período en el que la adenopatía biopsiada ya estaba presente, no solamente aquellas que se objetivan en un momento cercano a la biopsia.
- Tiempo que transcurre entre el momento en el que se detecta la presencia de las adenopatías y la realización de la biopsia. En los casos en los que la adenopatía no es descubierta inicialmente por el paciente, se considera como momento inicial aquel en el que aparecen signos o síntomas atribuibles a la patología diagnosticada mediante la biopsia ganglionar (dolor abdominal, fiebre, síndrome constitucional...).

- Parámetros de laboratorio. Se incluyen en la base de datos el recuento total de leucocitos en sangre, el porcentaje de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero.
- Realización de ecografía o TAC previa a la biopsia. Sólo se considera como positiva si la prueba de imagen incluía el territorio ganglionar biopsiado.
- Realización de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) previa a la biopsia. En caso de haberse llevado a cabo, se especifica el resultado entre las siguientes categorías: maligno, benigno, material insuficiente o no concluyente.
- Servicio que realiza la biopsia ganglionar (Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial, Cirugía General u otros).
- Dimensiones de los ganglios biopsiados. Puesto que no siempre se especifican en la exploración física o en las pruebas de imagen, se ha considerado el diámetro mayor reseñado en el informe histológico del Departamento de Anatomía Patológica.
- Diagnóstico clínico-patológico. Además de especificar cada diagnóstico concreto, con vistas al posterior análisis estadístico se agrupan los diagnósticos en las siguientes categorías: Tumor, inflamación con agente infeccioso específico, inflamación sin agente infeccioso específico y ganglio normal o involutivo. Se consideró que existía un agente infeccioso específico en aquellos casos con cultivo positivo en alguna de las muestras, con detección de microorganismos mediante tinciones especiales (como el Ziehl-Neelsen) o técnicas inmunohistoquímicas, con estudios serológicos positivos para IgM o en los pacientes con hallazgos histológicos altamente sugestivos y una respuesta adecuada al tratamiento antimicrobiano específico correspondiente.
- Coincidencia con el diagnóstico de sospecha clínica previo a la biopsia. Se considera que ha habido coincidencia cuando entre las posibilidades diagnósticas escritas en la historia clínica se ha hecho referencia expresa al diagnóstico final, tanto por parte del médico responsable del paciente como en los informes radiológicos o citológicos.

- Fecha de la realización de la biopsia.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Desde principios del año 2006, la Fundación Jiménez Díaz dispone de un registro informatizado de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el que se incluye toda la información referente a ingresos hospitalarios, consultas externas, intervenciones quirúrgicas y pruebas complementarias. Este registro utiliza como software el programa I-MDH, gestor informático de pacientes desarrollado en nuestro medio por la compañía *Indra*. La recogida de datos se ha llevado a cabo empleando esta herramienta informática. De forma excepcional, para completar datos en algún paciente se ha recurrido al sistema de historial médico electrónico de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (Horus®), con el cual se puede acceder vía internet a información sobre consultas de atención primaria y especializada, ingresos y pruebas radiológicas y de laboratorio llevados a cabo en otros centros sanitarios.

Se ha diseñado una base de datos en la que están incluidas todas las variables analizadas empleando el programa Excel (Microsoft Office versión 2007).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio puramente descriptivo los resultados se muestran en forma de proporciones (porcentajes) para las variables cualitativas. En cuanto a las variables cuantitativas, aquellas que presentan una distribución simétrica o aproximadamente normal se describen mediante la media y la desviación estándar, mientras que las que presentan una distribución asimétrica, alejada de la distribución normal, se expresan mediante la mediana y los cuartiles inferior y superior.

Se procedió a evaluar la asociación entre la presencia de neoplasia y cada una de las características sociodemográficas y clínicas, con el fin de identificar posibles predictores para la aparición de una enfermedad tumoral.

Las asociaciones con las variables cualitativas fueron evaluadas mediante la prueba de Chi-cuadrado, o en su defecto mediante la prueba exacta de Fisher. Para evaluar la asociación con las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student, en el caso de variables con distribución simétrica, y la prueba de Mann-Whitney, en el caso de variables con distribución asimétrica.

Para cuantificar el grado de asociación entre cada una de las variables y la presencia de neoplasia se obtuvieron, mediante modelos de regresión logística, las “odds ratio” junto con sus intervalos de confianza al 95%. Finalmente se estimó un modelo de regresión logística multivariable que permitiese identificar aquellos predictores asociados de forma independiente con la presencia de neoplasia. El modelo se obtuvo por pasos hacia adelante, evaluando la significación estadística de las variables mediante la prueba de razón de verosimilitudes. Para medir la capacidad de discriminación del modelo se obtuvo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y se calculó el área bajo la misma. Según el valor del área bajo la curva (AUC) se califica la capacidad predictiva o discriminatoria del modelo de acuerdo con los siguientes intervalos⁹⁹:

- AUC inferior a 0.7: Mala discriminación.
- AUC entre 0.7 y 0.8: Discriminación aceptable.
- AUC entre 0.8 y 0.9: Discriminación excelente.
- AUC superior a 0.9: Discriminación excepcional.

Finalmente, se procedió a la elaboración de un modelo matemático siguiendo una metodología similar a la empleada en los trabajos de Slap *et al* y Vassilakopoulos *et al* para establecer una puntuación (score) en cada caso que a su vez se acompañara de una probabilidad estimada de encontrar en la biopsia un proceso neoplásico^{4,13}. Para ello, en primer lugar se dividió la serie de pacientes en dos grupos: a partir del grupo de derivación (correspondiente a las biopsias de los años 2007 al 2009) se calculó el score y la probabilidad de neoplasia que posteriormente se aplicó en el grupo de validación (correspondiente a las biopsias de los años 2010 y 2011).

En el análisis de regresión logística del grupo de derivación se incluyeron aquellas variables que presentaban en el análisis univariable un

valor de p inferior a 0.2, seleccionándose aquellas con mayor capacidad para discriminar entre neoplasia y no neoplasia y asignándoles su correspondiente coeficiente en el caso de encontrarse presentes. La puntuación final (score) para cada paciente se calcularía a partir de la siguiente fórmula:

$$score = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n$$

En esta fórmula, b_0 sería una constante y $b_1, b_2, b_3 \dots$ serían los coeficientes para cada variable ($x_1, x_2, x_3 \dots$), a la que a su vez se asignaría un valor de 1 en caso de estar presente y de 0 de estar ausente. Por su parte la probabilidad estimada se calcularía según la siguiente fórmula:

$$P(neoplasia) = \frac{\exp(score)}{1 + \exp(score)}$$

Para cada punto de corte de probabilidades y scores se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo.

El nivel de significación se fijó en 0.05 para todas las comparaciones. Los análisis fueron realizados con el programa estadístico R versión 3.0.1.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

El diseño del estudio conlleva que en todo momento se preserve la confidencialidad en cuanto a los datos de los pacientes, impidiendo que puedan ser reveladas sus identidades.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, con fecha de 28 de Septiembre de 2012, según se muestra en la figura 18.

El autor de la presente investigación declara no tener ningún tipo de conflicto de interés relacionado con el objeto o el contenido del estudio.

EO 55/2012

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dr. Javier Bécares Martínez, Secretario del COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

CERTIFICA:

Que en la reunión del CEIC-FJD que tuvo lugar el día 24 de julio de 2012 se evaluó el estudio referido a continuación y se decidió:

A P R O B A R

La propuesta para que se realice el estudio observacional titulado **"Estudio anatómico-clínico de las biopsias de adenopatías periféricas con fines diagnósticos"**, el cual está previsto que sea dirigido en la Fundación Jiménez Díaz por el **Dr. Jorge Polo Sabaru** del Servicio de Medicina Interna / Urgencias.

Además, hace constar que:

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
4. El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
5. La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:
 Dra. M^a José Almodóvar Carretón. *Farmacéutica de Atención Primaria*
 Dra. Carmen Ayuso García. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación.*
 Dr. Javier Bécares Martínez. (*Secretario*). *Farmacéutico de la FJD*
 Dra. Miriam Blanco Rodríguez. *Médico Asistencial (Pediatra)*
 Dra. Macarena Bonilla Porras. (*Vicepresidente*). *Farmacéutico de la FJD*
 Dr. Emilio Calvo Crespo (*Presidente*). *Médico Asistencial*
 Dr. Angel Campos Ginés. *Médico Asistencial*
 Dña. Teresa Castillo Sánchez. *DUE*
 Dra. Isabel Egocheaga Cabello. *Médico de Atención Primaria*
 Dr. Ricardo Fernández Roblas. *Médico Asistencial*
 Dra. Ana León Carbonero. *Médico Asistencial*
 D. José Angel Martínez Peláez. *Lego no vinculado a la Institución*
 Dra. Dolores Martínez Pérez. *Médico Asistencial*
 D. Manuel Matamoros Fernández. *Lego no vinculada a la Institución*
 D. Luis Ortega Alba. *Abogado*
 Dr. Javier Plaza Arranz. *Médico Asistencial*
 Dr. Germán Peces Barba. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación*
 Dr. Francisco Javier Ruiz Hornillos. *Médico Asistencial*
 Dra. Olga Sánchez Pernaute. *Médico Asistencial*
 Dra. Aranzazu Sancho López. *Farmacéutica Clínica*
6. Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro ni para los investigadores.

Lo que firmo en Madrid a 28 de septiembre de 2012

Dr. Javier Bécares Martínez
Secretario CEIC-FJD

Conocido y conforme:

Ana Posada Pérez
Directora Económica

Vº Bº

Juan Antonio Alvaro de la Parra
Gerente FJD

Figura 18. Documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas.

RESULTADOS

RESULTADOS GLOBALES

Durante el período de estudio (2007-2011) se contabilizaron un total de 2.530 registros en el Departamento de Anatomía Patológica codificados como “ganglio linfático”. Tras revisar todas las historias clínicas correspondientes a estos registros, siguiendo los criterios de selección descritos en el apartado de “Material y Métodos”, se detectaron un total de 339 casos de biopsias escisionales de ganglios linfáticos periféricos con fines diagnósticos, lo que constituye la población final objeto de análisis.

En la tabla 4 se muestran los datos clínico-epidemiológicos generales de la serie, incluyendo edad, sexo, nacionalidad, antecedentes de diabetes mellitus, infección por VIH, historia oncológica, extensión de la afectación, localización del ganglio biopsiado y el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad responsable de la aparición de adenopatías hasta la realización de la biopsia.

En 256 casos (75.5 %) las adenopatías fueron descubiertas por el propio paciente, en 45 (13.3 %) por parte del médico durante la exploración física y en 38 (11.2 %) fue un hallazgo en alguna de las pruebas de imagen realizadas. En 128 pacientes (37.8 %) se realizó antes de la biopsia un estudio ecográfico del territorio ganglionar afecto y en 172 (50.7 %) una tomografía axial computerizada.

Número total de casos	339
Varones : Mujeres	164 : 175
Edad (media \pm desviación estándar; extremos)	50.7 \pm 19.5; 1-89
Origen extranjero	63 (18.6 %)
Diabetes mellitus	25 (7.4 %)
Infección por VIH*	40 (11.8 %)
Antecedentes oncológicos**	70 (20.6 %)
Neoplasia antigua sin datos de recidiva	26
Diagnóstico dentro de los últimos 5 años	39
Diagnóstico reciente (<6 meses)	6
Uso de corticoides sistémicos	8 (2.4 %)
Grado de afectación ganglionar (territorios)	
Único unilateral	161 (47.5 %)
Único bilateral	61 (18 %)
Múltiple	117 (34.5 %)
Coexistencia de adenopatías centrales	114 (33.6 %)
Localización del ganglio biopsiado	
Cervical	166 (49 %)
Supraclavicular	46 (13.6 %)
Axilar	41 (12.1 %)
Inguinal	82 (24.2 %)
Otros***	4 (1.2 %)
Tiempo de evolución en días hasta la biopsia	
Media \pm desviación estándar	128.3 \pm 157.1
Mediana; cuartil inferior-superior	75; 37-150
Extremos	5-1200

Tabla 4. Datos clínico-epidemiológicos generales. *En cinco pacientes la infección por VIH se descubrió durante el estudio diagnóstico del proceso adenopático. **En un paciente existían antecedentes de más de un tumor de forma metacrónica, por lo que la suma de los tres grupos supera el valor de 70. ***Dos ganglios en región epitroclear y dos infraclaviculares.

El Servicio quirúrgico que llevó a cabo el mayor número de biopsias fue el de Cirugía General, con 257 casos (75.8 %). En la tabla 5 se detalla el número de biopsias realizado por cada especialidad quirúrgica.

CIRUGÍA GENERAL	257
OTORRINOLARINGOLOGÍA	43
CIRUGÍA MAXILOFACIAL	24
CIRUGÍA PEDIÁTRICA	11
CIRUGÍA PLÁSTICA	2
CIRUGÍA TORÁCICA	1
UROLOGÍA	1

Tabla 5. Número de biopsias ganglionares realizadas por las distintas especialidades quirúrgicas.

Se realizaron una media de 67.8 biopsias anuales. En la figura 19 se muestra la evolución en el tiempo, año a año, del número de biopsias y su relación con el total de la actividad quirúrgica.

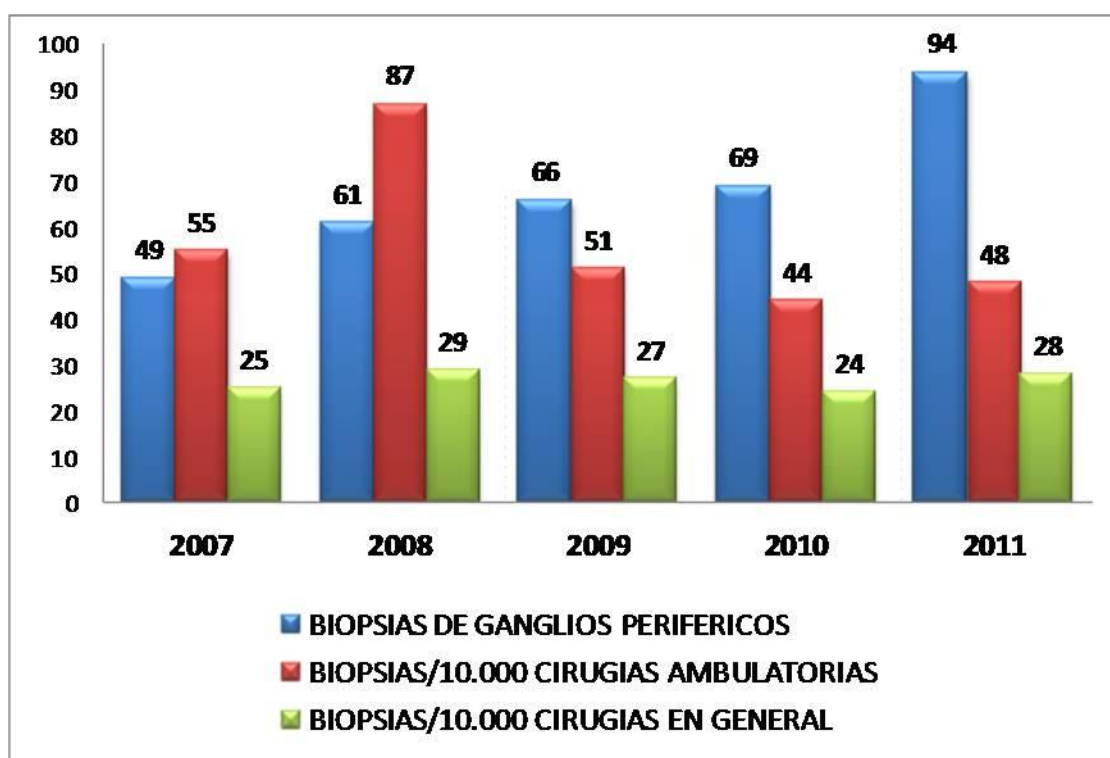


Figura 19. Evolución del número de biopsias a lo largo de los años del estudio.

En 120 de los casos (35.4 %) se realizó al menos un estudio citológico del ganglio tras la obtención de una muestra mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) con anterioridad a la realización de la biopsia escisional. En la figura 20 se reflejan los resultados de dichas citologías.

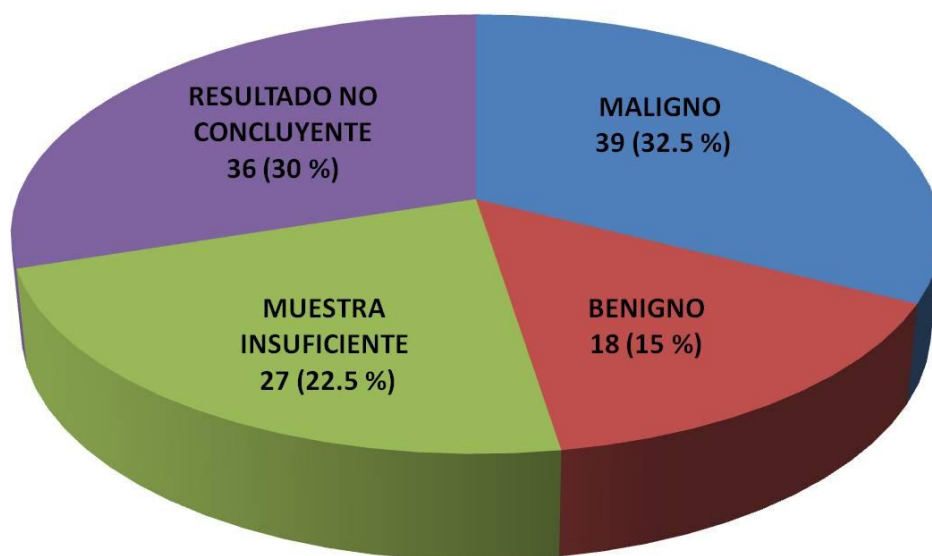


Figura 20 Resultados citológicos de las 120 muestras obtenidas por PAAF previas al estudio biopsico.

DIAGNÓSTICOS FINALES

Dentro de las cuatro categorías diagnósticas principales establecidas en el apartado de “Material y Métodos”, en 190 pacientes (56.0 %) se objetivó una enfermedad tumoral, en 37 (10.9 %) una inflamación con un agente infeccioso específico, en 103 (30.4 %) un proceso inflamatorio sin un agente infeccioso específico y en 9 (2.7 %) se informó como un ganglio normal o con cambios involutivos. La tabla 6 muestra desglosados los distintos diagnósticos clínico-patológicos. En la tabla 7 se detallan las estirpes celulares de los casos de patología tumoral no linfomatosa.

LINFOMA	120
GANGLIO REACTIVO INESPECÍFICO	84
TUMOR NO LINFOMATOSO	70
TUBERCULOSIS GANGLIONAR	33
GANGLIO NORMAL	6
LINFADENITIS GRANULOMATOSA	5
ENFERMEDAD DE KIKUCHI	5
GRANULOMATOSIS DE TIPO SARCOIDEO	4
ENFERMEDAD DE CASTLEMAN*	3
CAMBIOS INVOLUTIVOS	3
LINFADENITIS NECROTIZANTE	2
LINFOGRANULOMA VENÉREO	2
GRANULOMATOSIS SUPURATIVA	1
LINFADENITIS LUÉTICA	1
LINFADENITIS TOXOPLÁSMICA	1
NECROSIS EXTENSA	1

Tabla 6. Diagnósticos clínico-patológicos generales. *En dos de los ganglios con hallazgos compatibles con enfermedad de Castleman coexistía un sarcoma de Kaposi, por lo que también están contabilizados en el grupo de tumores no linfomatosos, alcanzando un total de 341 diagnósticos.

Número total de casos	70
Carcinoma epidermoide	20
Faringe	5
Piel	3
Cérvix	2
Pulmón	2
Lengua	1
Canal anal	1
Amígdala	1
Pobrementemente diferenciado	5
Adenocarcinoma	14
Mama	8
Pulmón	3
Próstata	1
Células en anillo de sello	1
Indiferenciado	1
Melanoma	10
Sarcoma de Kaposi	6
Carcinoma indiferenciado	5
Tumor neuroendocrino	4
Carcinoma papilar de tiroides	4
Carcinoma urotelial	1
Carcinoma renal de células claras	1
Carcinoma de células de Merkel	1
Mieloma	1
Sarcoma sinovial	1
Linfoepitelioma	1
Hidradenoma nodular metastásico	1

Tabla 7. Tipos histológicos de los casos con diagnóstico de patología tumoral diferente al linfoma.

De los 70 casos de neoplasias diferentes al linfoma (figuras 21, 22 y 23), 37 mostraron la presencia de un tumor en el territorio de drenaje del ganglio y otros 11 revelaban un escaso grado de diferenciación que impedía determinar el origen tisular. De los ganglios de localización supraclavicular, en seis casos se detectó una neoplasia de origen toracoabdominal (cinco de pulmón y un caso de carcinoma renal de células claras).

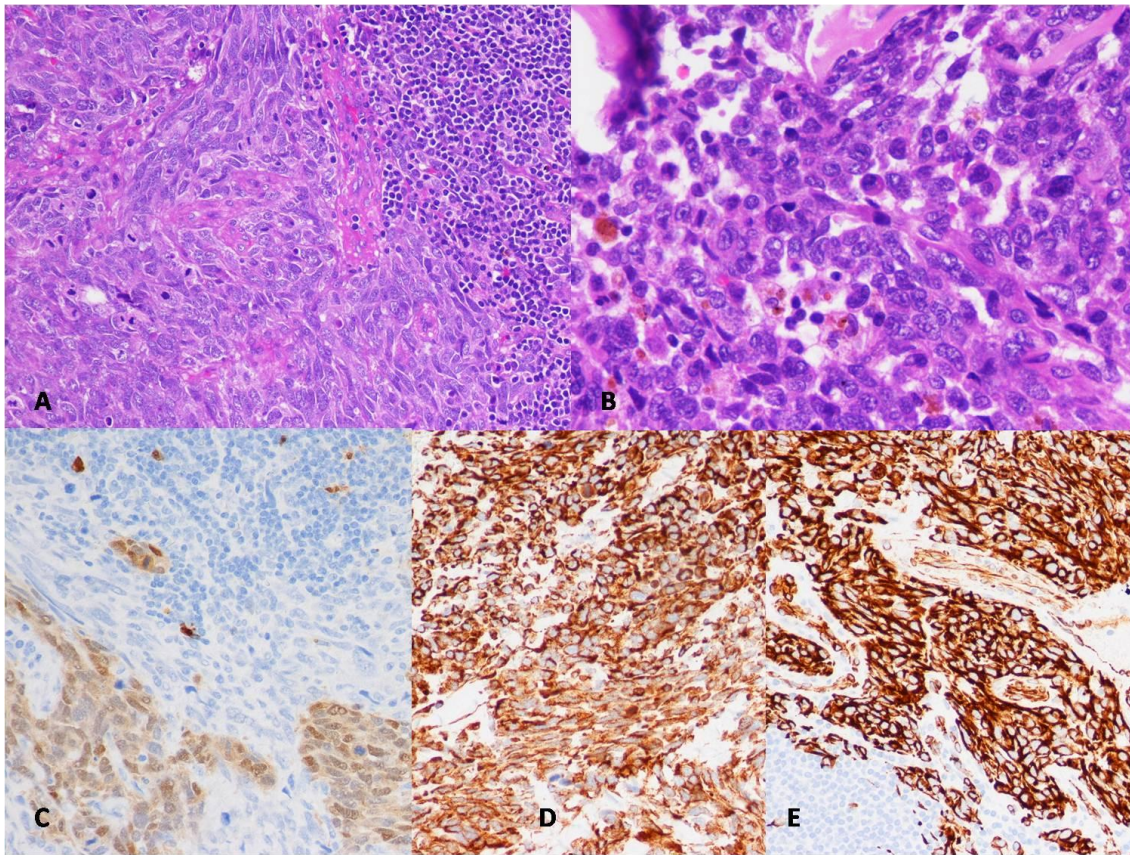


Figura 21. **Metástasis de melanoma.** Varón de 31 años sometido a extirpación de melanoma de 1.8 mm de espesor máximo en la pierna derecha 12 años antes. Acude asintomático a una revisión rutinaria a la consulta de Dermatología, detectándose a la exploración una adenopatía inguinal derecha no presente en la revisión previa cuatro meses antes. Se realiza PAAF del ganglio en la que se evidencia celularidad tumoral en cantidad abundante correspondiente a una neoplasia indiferenciada. Para una mejor tipificación histológica se realiza biopsia escisional, revelando una proliferación tumoral fusocelular y epiteliode de patrón estoriforme que ocupa prácticamente todo el parénquima ganglionar (A y B) y muestra expansión extracapsular. El estudio inmunohistoquímico es compatible con melanoma, con positividad para proteína S100 (C), vimentina (D) y WT1 (E).

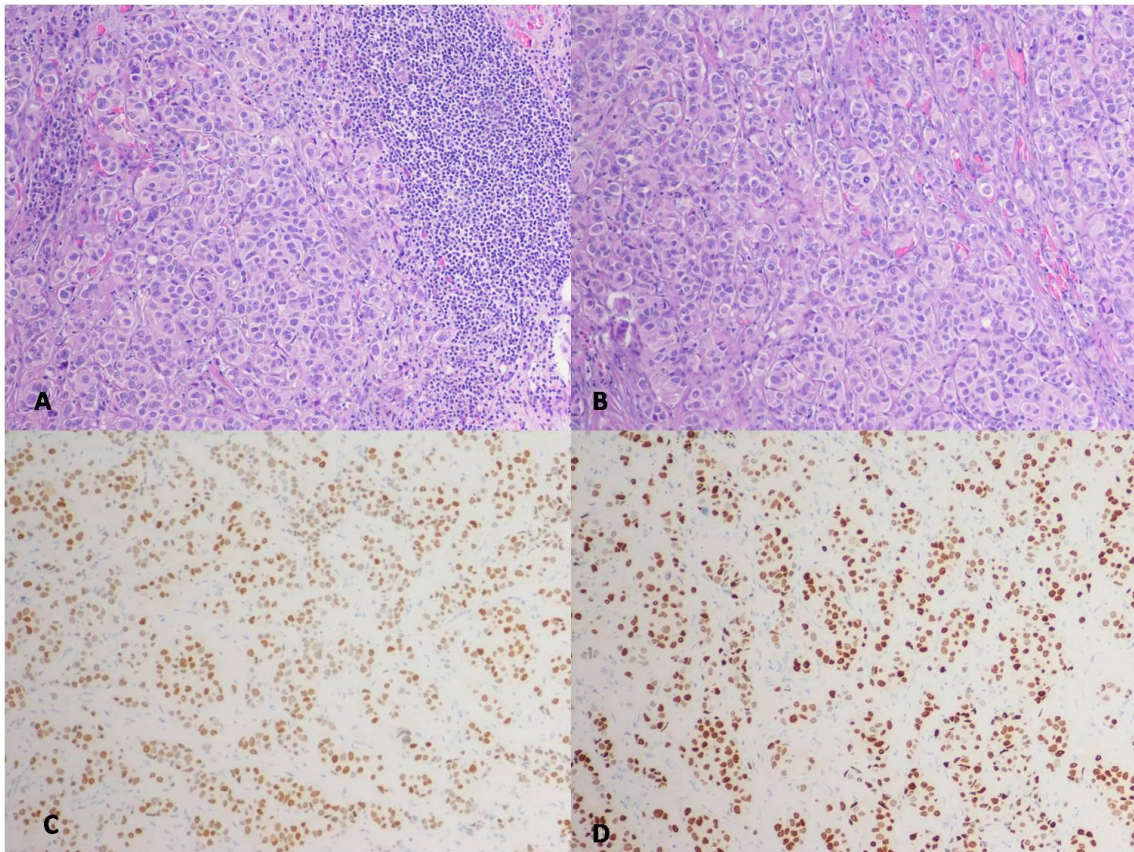


Figura 22. **Metástasis de carcinoma mamario.** Mujer de 39 años sometida a mastectomía izquierda por carcinoma ductal infiltrante de mama nueve años antes, con estudio negativo de ganglio centinela entonces, recibiendo tratamiento quimioterápico y hormonoterápico adyuvante. Consulta de forma urgente por haberse notado de forma casual una tumoración supraclavicular izquierda. Se realiza PAAF del ganglio en la que se aprecian células compatibles con metástasis de carcinoma. Posteriormente se extirpa el ganglio para completar la tipificación, observándose una infiltración tumoral extensa por carcinoma de alto grado (A y B) compatible con un origen mamario, presentando marcada positividad para receptores de estrógenos (C) y progesterona (D) en la práctica totalidad de las células.

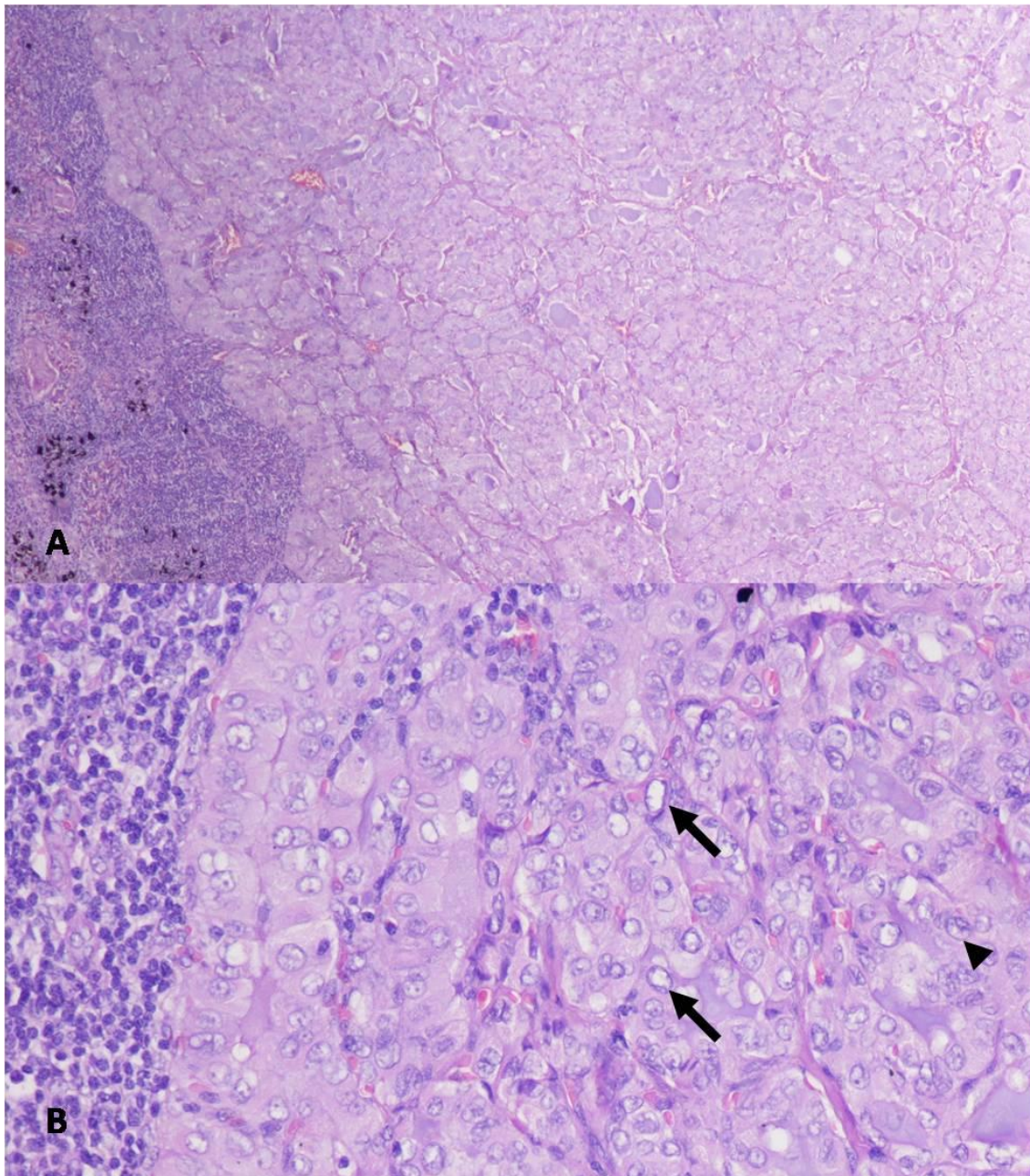


Figura 23. **Metástasis de carcinoma tiroideo.** Varón de 54 años con infección por VIH y sometido a tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides seis años antes, recibiendo posteriormente Iodo radioactivo. En revisiones rutinarias en consulta se detecta una adenopatía laterocervical izquierda, de características ecográficas inespecíficas pero con captación sugerente de malignidad en el estudio mediante PET-TAC. Se procede a un vaciamiento cervical radical izquierdo, apreciando en cuatro de los siete ganglios disecados afectación metastásica por carcinoma tiroideo papilar con patrón folicular (A). Las células tumorales presentan vacuolización nuclear (flechas) y núcleos indentados (cabeza de flecha).

En 131 de los pacientes (38.7 %) el diagnóstico clínico-patológico coincidió con alguno de los diagnósticos de presunción formulados en la historia clínica del paciente con anterioridad a la realización de la biopsia

ganglionar. En 45 casos (13.3 %) no existió coincidencia y en 163 (48.1 %) los pacientes fueron sometidos a la biopsia sin emitir diagnóstico de presunción alguno.

La proporción de biopsias con resultado de malignidad creció progresivamente a medida que avanzaba la edad de los pacientes, como queda ilustrado en las figuras 24 y 25. Con respecto al sexo de los pacientes, se diagnosticó un proceso tumoral en el 59.1 % de los varones y en el 53.1 % de las mujeres.

Los promedios de edad también variaron en función de los diferentes diagnósticos clínico-patológicos finales. Algunos de estos grupos diagnósticos quedan ilustrados en la figura 26.

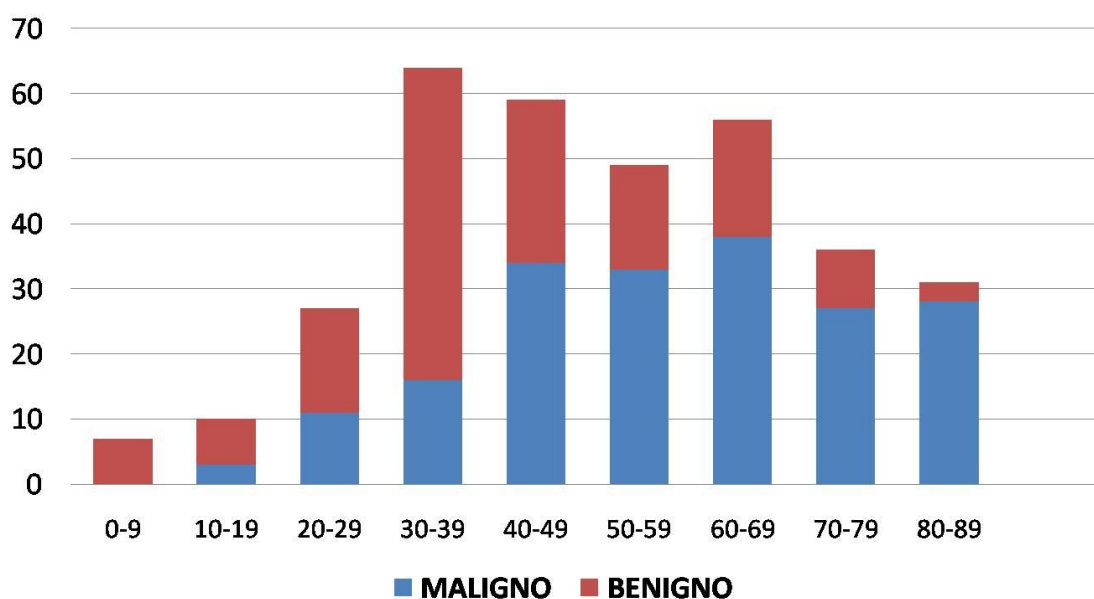


Figura 24. Número de biopsias con resultado maligno y benigno estratificado por rangos de edad en años.

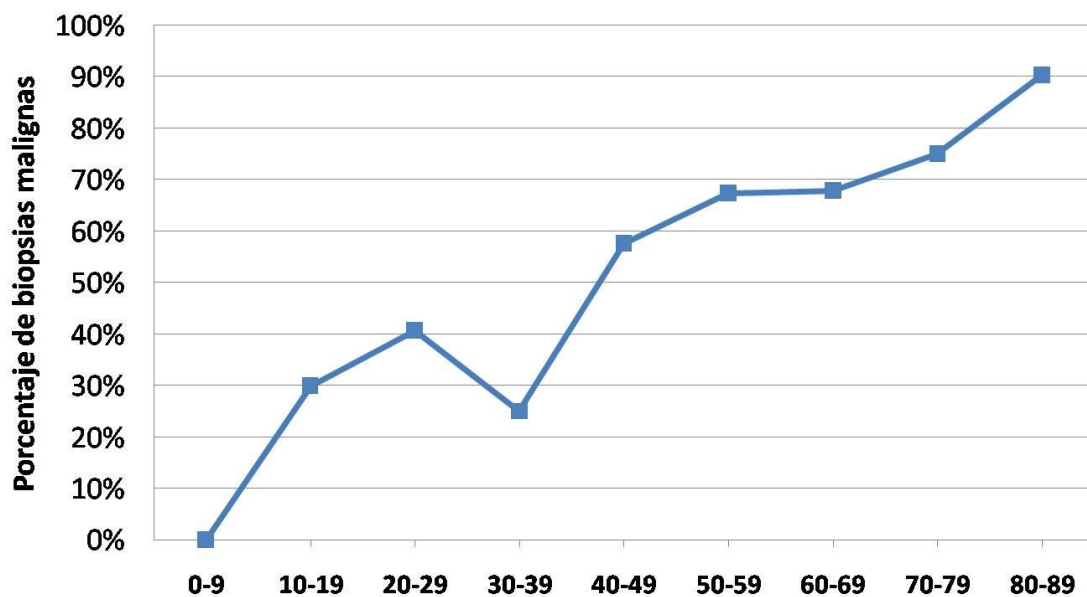


Figura 25. Porcentaje de biopsias con resultado de malignidad por rangos de edad en años.

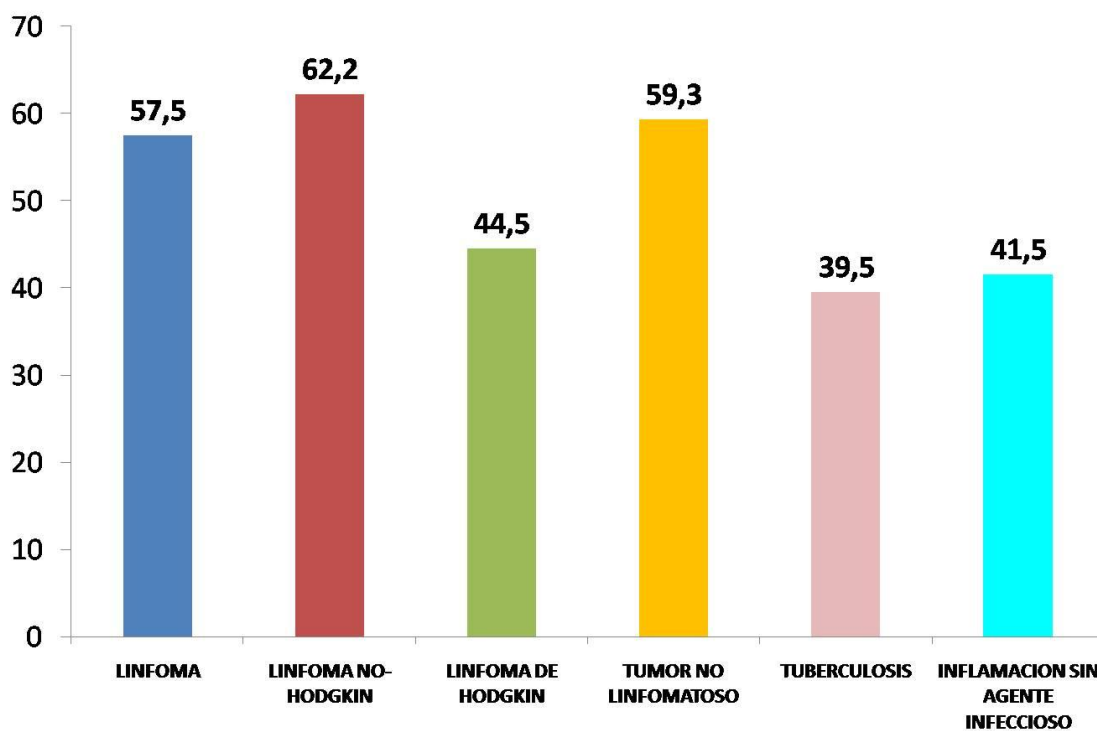


Figura 26. Promedios de edad según algunos de los diagnósticos y grupos diagnósticos.

La proporción de diagnósticos de malignidad y benignidad varió también en función de la localización del ganglio biopsiado, siendo similares ambas en el caso de los ganglios cervicales e inguinales y predominando la patología maligna en los ganglios supraclaviculares y axilares, como muestra la figura 27.

Cuatro de las biopsias se obtuvieron a partir de territorios diferentes a los arriba mencionados, el infraclavicular en dos ocasiones y el epitroclear en las otras dos. En estos cuatro casos se trataba de patología maligna, linfomas no-Hodgkin en el caso de los ganglios epitrocleares y metástasis de carcinoma en los infraclaviculares.

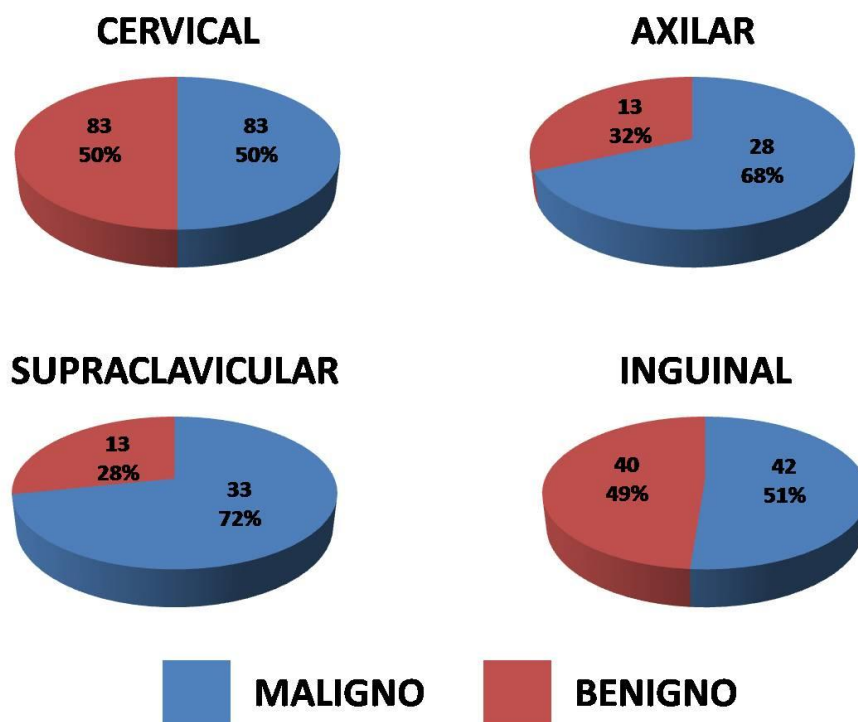


Figura 27. Distribución de la patología maligna y benigna en función de la localización del ganglio biopsiado.

Con respecto al diámetro máximo de los ganglios biopsiados, de acuerdo con lo reflejado en el informe anatomopatológico, el valor medio fue de 22.1 mm (SD 13.2 mm). La proporción de diagnósticos histológicos de malignidad y benignidad varió en función de dicho diámetro máximo, tal y como se pone de manifiesto en la figura 28.

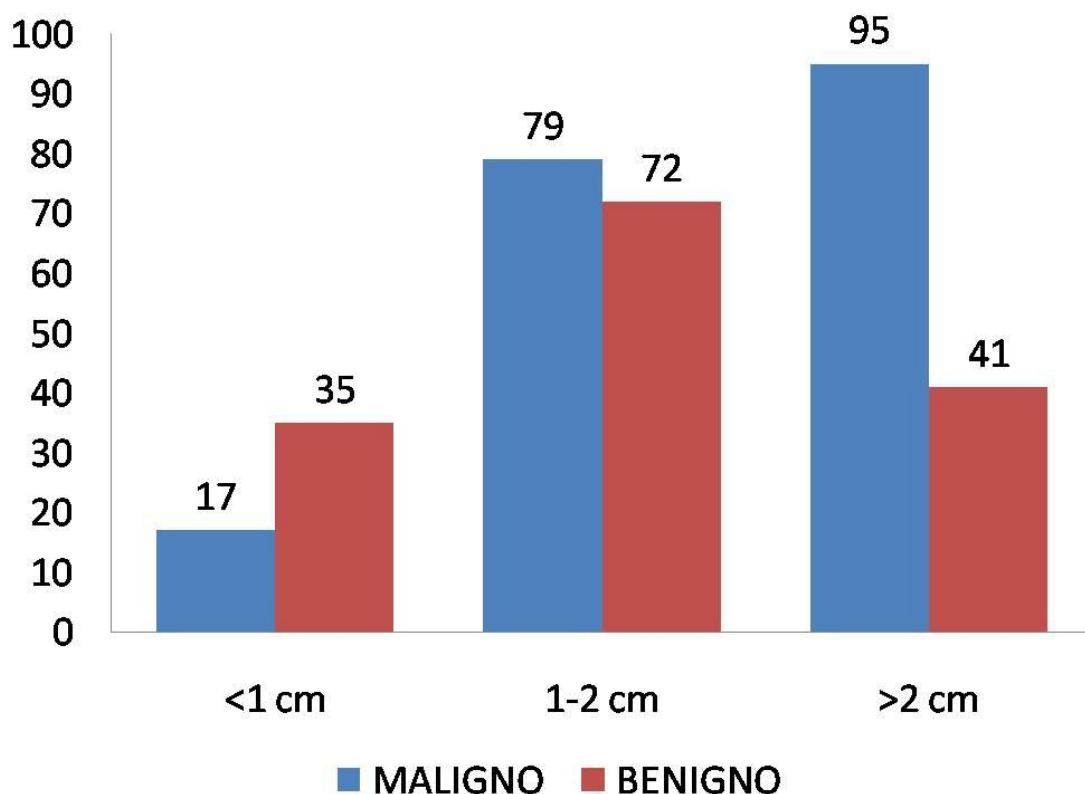


Figura 28. Distribución de la patología maligna y benigna de acuerdo con el diámetro máximo de los ganglios biopsiados.

De entre los 70 pacientes que presentaban antecedentes previos de un proceso tumoral, se llegó a un diagnóstico de neoplasia en la biopsia ganglionar en 56 (80 %). De forma inversa, del total de 190 biopsias ganglionares con diagnóstico de enfermedad tumoral, 56 pacientes (29.5 %) tenían antecedentes oncológicos.

En cuanto al tiempo de evolución desde la aparición de la adenopatía (o de síntomas atribuibles a la misma) y la realización de la biopsia ganglionar, en la tabla 8 y la figura 29 se muestra la distribución de los casos con patología maligna y benigna en los diferentes intervalos.

	LINFOMA	TUMOR NO LINFOMATOSO	TOTAL MALIGNOS	BENIGNO
< 2 SEMANAS	6	3	9	1
2-4 SEMANAS	17	7	24	4
1-3 MESES	54	40	94	13
3-6 MESES	27	10	37	8
> 6 MESES	16	10	26	123

Tabla 8. Distribución de la patología maligna y benigna en función del tiempo de evolución hasta la realización de la biopsia ganglionar. Entre los procesos neoplásicos se diferencian los linfomas y el resto de tumores.

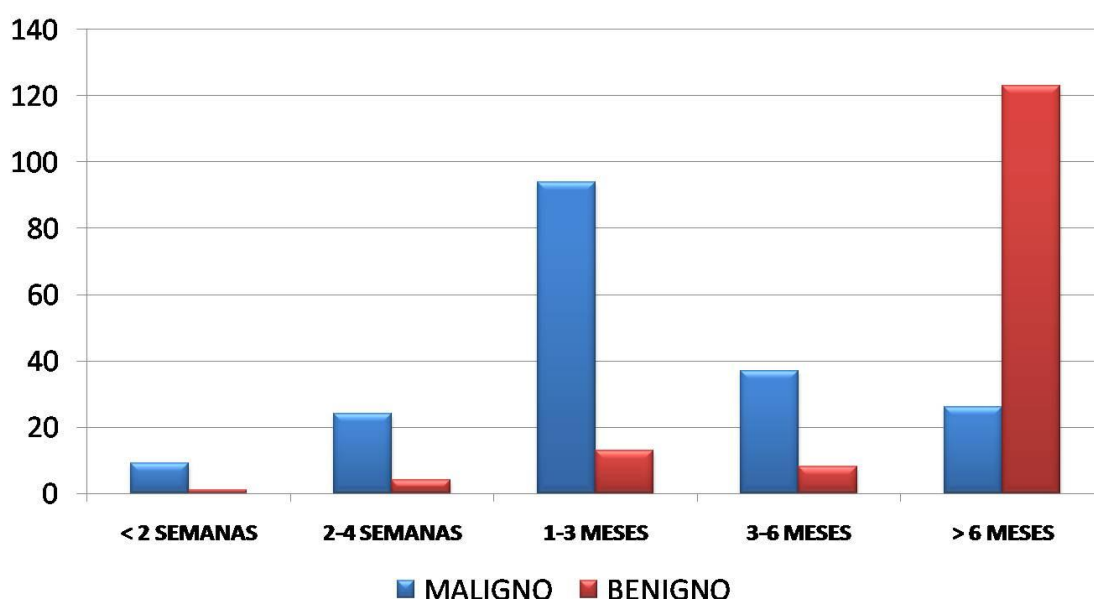


Figura 29. Distribución de casos con diagnóstico de malignidad y benignidad en los distintos intervalos de tiempo de evolución hasta la realización de la biopsia ganglionar.

Con respecto a los 120 casos en los que se realizó un estudio citológico del material obtenido mediante PAAF con anterioridad a la realización de la biopsia escisional, en 63 de ellos (52.5 %) no se llegó a un diagnóstico concluyente. De los 39 casos en los que se emitió un diagnóstico citológico de sospecha de malignidad se confirmó histológicamente la presencia de neoplasia en 37 (94.9 %). Los dos casos restantes fueron una paciente con

enfermedad de Kikuchi (con sospecha citológica de síndrome linfoproliferativo) y otra paciente con diagnóstico de carcinoma de vulva un año antes y sospecha citológica de carcinoma epidermoide queratósico en cuya biopsia escisional no se observaron signos de malignidad. Por el contrario, de los 18 pacientes con diagnóstico citológico de benignidad en seis (33.3 %) se detectó un tumor en el estudio biopsico. La distribución detallada de los diagnósticos citológicos y su correspondencia con los resultados histológicos se muestran en la tabla 9. En la tabla 10 se muestran las diferencias en el tiempo transcurrido desde la detección del ganglio o la aparición de síntomas hasta la realización de la biopsia escisional entre los pacientes sometidos previamente a PAAF y el resto.

Diagnóstico de la biopsia ►	TUMOR	INFLAMACIÓN CON INFECCIÓN ESPECÍFICA	INFLAMACIÓN SIN INFECCIÓN ESPECÍFICA
Diagnóstico de la PAAF ▼			
Maligno	37	0	2
Benigno	6	5	7
Material insuficiente	12	7	8
No concluyente	20	2	14

Tabla 9. Correspondencia entre los diagnósticos citológicos de los pacientes sometidos a PAAF y el resultado de la biopsia escisional.

	PAAF previa no realizada			PAAF previa realizada			Valor de p
	Mediana (días)	P25	P75	Mediana (días)	P25	P75	
MALIGNO	60	30	101	80	45	120	0.0765
BENIGNO	90	33	220	90	52	180	0.5802
TOTAL	60	30	180	82	40	136	0.1636

Tabla 10. Tiempo de evolución de los síntomas hasta la biopsia en pacientes con y sin PAAF previa.

DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

Linfoma

Se realizó un diagnóstico de linfoma en 120 pacientes. En 88 casos (73.3 %) se trataba de linfomas no-Hodgkin y en los otros 32 (26.7 %) de una enfermedad de Hodgkin. Los subtipos histológicos se detallan en la tabla 11.

La distribución por edades de ambos tipos de linfoma es diferente, como se pone de manifiesto en la figura 30. En cuanto al sexo de los pacientes, globalmente existía una proporción similar, con 61 varones y 59 mujeres. Sin embargo, tras realizar una estratificación según los dos grandes tipos histológicos se observó, como refleja la figura 31, una leve superioridad numérica de las mujeres en el linfoma no-Hodgkin y una clara preponderancia del sexo masculino en la enfermedad de Hodgkin, con una relación cercana al 2:1.

Número total de casos	120
LINFOMA DE HODGKIN	32
Esclerosis nodular	19
Celularidad mixta	6
Predominio linfocítico	5
No subclasificable	2
LINFOMA NO-HODGKIN	88
Folicular	33
B difuso de células grandes	18
Linfocítico / leucemia linfática crónica	10
B de células del manto	6
B de la zona marginal*	5
Burkitt	3
"B de alto grado"	3
T periférico	2
B esclerosante de mediastino	1
Anaplásico de célula grande	1
T angioinmunoblástico	1
T difuso (síndrome de Sézary)	1
T linfoblástico	1
Inmunoblástico	1
Proceso linfoproliferativo de tipo	
post-transplante	1
"T con alta tasa proliferativa"	1

Tabla 11. Frecuencias de los diferentes subtipos histológicos de linfomas encontrados.
 *Uno de los casos de linfoma B de la zona marginal tenía también afectación esplénica, siendo nodal en el resto.

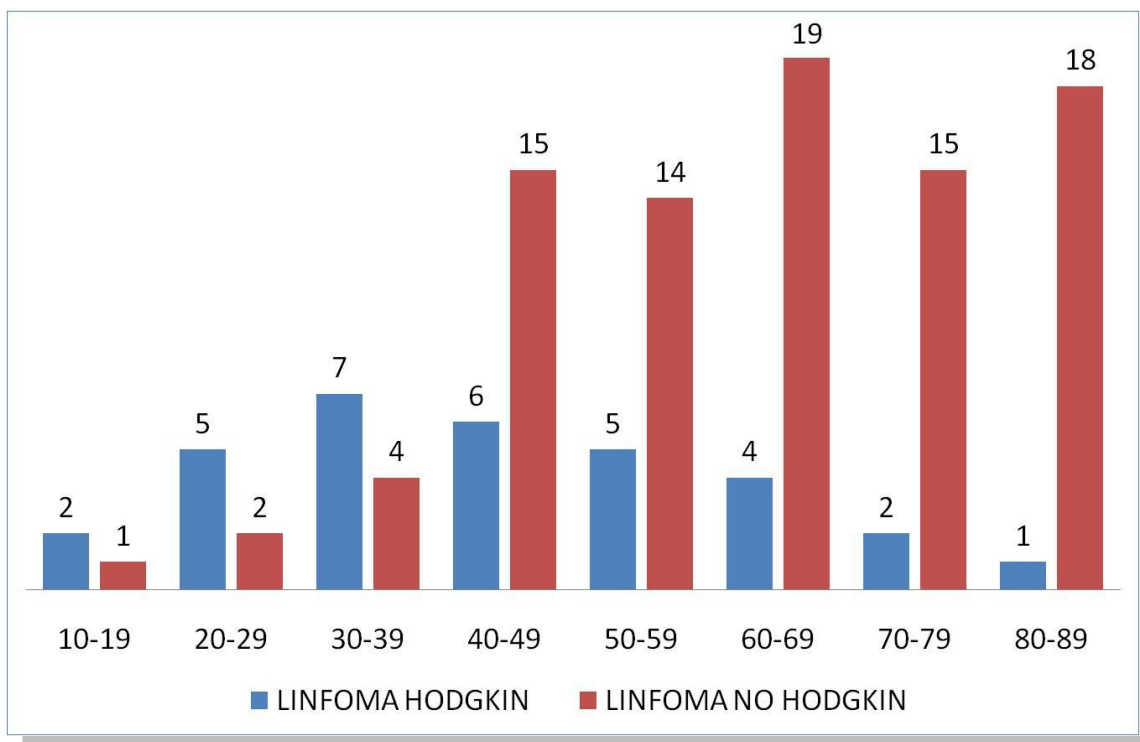


Figura 30. Distribución de los tipos de linfoma (Hodgkin vs no-Hodgkin) por rangos de edad en años.

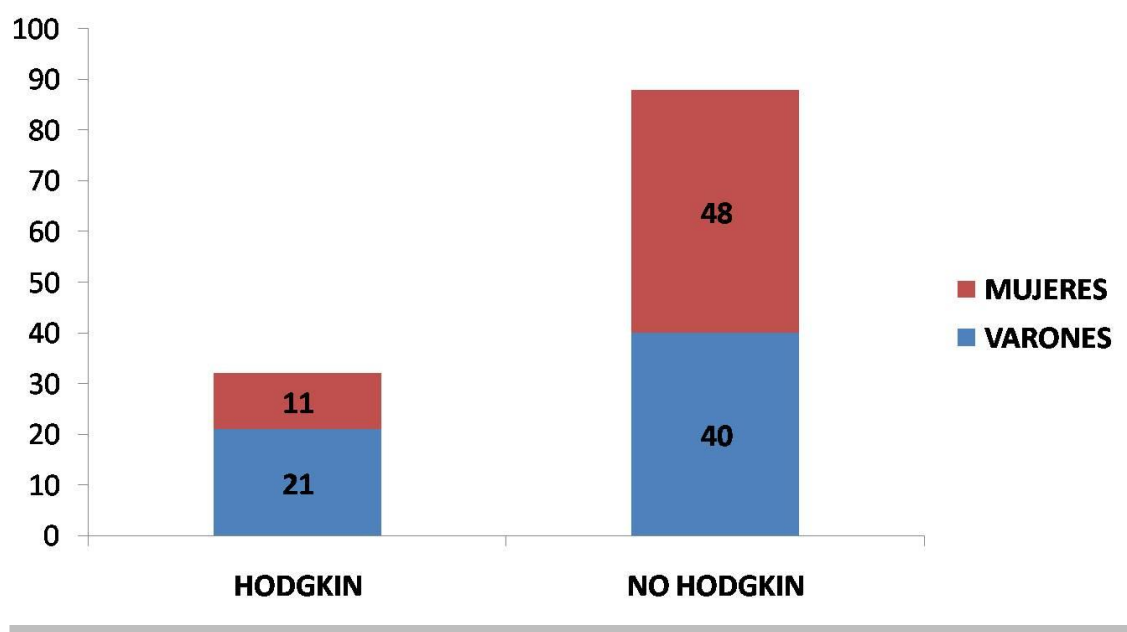


Figura 31. Proporción de los tipos de linfoma en función del sexo.

Trece de los pacientes (10.8 %) eran de nacionalidad extranjera y en 12 (10 %) existía infección por el VIH. La tabla 12 muestra las características clínicas de los pacientes.

Número total de casos	120
Fiebre	24 (20 %)
Síndrome constitucional	34 (28.3 %)
Ganglio doloroso	15 (12.5 %)
Grado de afectación de territorios	
Único unilateral	36 (30 %)
Único bilateral	17 (14.2 %)
Múltiple o generalizado	67 (55.8 %)
Localización del ganglio biopsiado	
Cervical	52 (43.3 %)
Supraclavicular	18 (15 %)
Axilar	18 (15 %)
Inguinal	30 (25 %)
Epitroclear	2 (1.7 %)
Afectación de territorios centrales	71 (59.2 %)
Promedio de tiempo de evolución hasta la biopsia en días (extremos)	105 (5-700)

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de linfoma.

Tuberculosis ganglionar

En 33 pacientes (9.7 %) se realizó un diagnóstico de tuberculosis ganglionar y se instauró un tratamiento específico para dicha infección en virtud de un cuadro clínico y unos hallazgos histopatológicos compatibles. Sin embargo, solamente en 17 de estos casos (51.5 %) se detectó la presencia de formas bacilares en el estudio microscópico de la biopsia. De estos 17 pacientes, únicamente en tres se consiguió crecimiento posterior de *Mycobacterium tuberculosis* en los cultivos de las muestras del ganglio enviadas al Departamento de Microbiología.

En las tablas 13 y 14 se detallan las características clínico-epidemiológicas de los 33 casos y los resultados de las pruebas realizadas.

Solo un paciente estaba sometido previamente a tratamiento inmunosupresor. Se trataba de una mujer de 58 años afecta de espondilitis anquilosante que recibía corticosteroides sistémicos y Adalimumab.

Dentro de las manifestaciones clínicas analizadas, los pacientes con infección por VIH presentaron fiebre en el 62.5 % de los casos, síndrome constitucional en el 37.5 % y dolor en los ganglios en el 12.5 %, mientras que las proporciones para estos síntomas en los sujetos no infectados fueron del 20 %, 12 % y 8 % respectivamente.

En siete de los pacientes se realizó concomitantemente radiografía simple de tórax y TAC torácica. En dos de los casos ambas técnicas mostraron signos sugestivos de enfermedad tuberculosa, en otros tres hubo ausencia de imágenes sospechosas en ambas y en los otros dos la radiografía no mostraba alteraciones y la TAC sí evidenciaba datos sugestivos de tuberculosis.

Número total de casos	33
Datos epidemiológicos	
Varones : Mujeres	17 : 16
Edad media (extremos)	39.6 (1-78)
Extranjeros	18 (54.5 %)
Pacientes con diabetes mellitus	1 (3.0 %)
Infectados por VIH	8* (24.2 %)
Datos clínicos	
Fiebre	10 (30.3 %)
Síndrome constitucional	6 (18.2 %)
Ganglio doloroso	3 (9.1 %)
Grado de afectación de territorios	
Único unilateral	17 (51.5 %)
Único bilateral	9 (27.3 %)
Múltiple o generalizado	7 (21.2 %)
Localización del ganglio biopsiado	
Cervical	17 (51.5 %)
Supraclavicular	8 (24.2 %)
Axilar	3 (9.1 %)
Inguinal	5 (15.2 %)
Afectación de territorios centrales	7 (21.2 %)
Promedio de tiempo de evolución hasta la biopsia en días (extremos)	210 (15-1200)
Sospecha clínica de TBC previa a la biopsia	16 (48.5 %)

Tabla 13. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ganglionar. *En uno de los pacientes la infección por VIH se descubrió en el contexto del estudio de las adenopatías.

Número total de casos	33
Hallazgos torácicos en pruebas de imagen	
Radiografía simple	
Realizada	29
Sugestiva de TBC	5 (17.2 %)
TAC	
Realizada	9
Sugestiva de TBC	4 (44.4 %)
Datos anatomopatológicos	
PAAF previa	13
Benigna	5
Insuficiente	7
No concluyente	1
Diámetro máximo medio del ganglio (extremos)	19.4 mm (2-50)
Detección de BAAR en la biopsia	17 (51.5 %)
Datos microbiológicos	
Prueba de Mantoux	
Realizada	13
Positiva	11 (84.6 %)
QuantiFERON	
Realizado	5
Positivo	4 (80 %)
Cultivo de la biopsia	
Realizado	12
Positivo	3 (25 %)

Tabla 14. Datos radiológicos y de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ganglionar.

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

En cinco pacientes se realizó un diagnóstico histológico de linfadenitis histiocitaria necrotizante o enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. En los cinco casos se trataba de mujeres, con una edad media de 28.4 años (extremos 18-44). Cuatro de ellas eran de origen español y el caso restante era una paciente de raza negra natural de Ecuador.

Desde el punto de vista clínico, dos de las pacientes presentaron fiebre, en tres casos las adenopatías eran dolorosas y en ninguna se acompañó de síndrome constitucional. La afectación del cuadro adenopático fue generalizada en dos pacientes (incluyendo en uno afectación mediastínica), en región cervical de forma bilateral en dos y con afectación cervical unilateral en el restante. Los ganglios biopsiados se localizaban en la región cervical en tres casos, en la supraclavicular en uno y en la axilar en el último. El tiempo medio desde la aparición de los ganglios hasta la realización de la biopsia fue de 67 días.

Desde el punto de vista analítico se observó leucopenia en un único caso y anemia en dos, siendo en ambos de grado leve (hemoglobina no inferior a 10 g/dl). En dos de los tres casos en los que se determinaron niveles de LDH este parámetro se encontraba elevado. En todos los casos se realizó con anterioridad a la biopsia un estudio citológico mediante PAAF. El resultado fue no concluyente en tres de ellos, la muestra fue insuficiente en otro y en el restante se emitió un diagnóstico de sospecha de malignidad (sugestivo de síndrome linfoproliferativo de alto grado).

En una de las pacientes no se realizaron determinaciones de anticuerpos antinucleares ni antes de la biopsia ni en el seguimiento posterior. En otra se realizaron de forma periódica tras el diagnóstico histológico siendo en todas las ocasiones negativos, hasta cuatro años después de la biopsia. En las tres restantes se realizaron determinaciones tanto antes de la biopsia como en el seguimiento, siendo siempre negativos.

Linfadenitis toxoplásmica

En siete casos se realizó un diagnóstico histológico sugestivo de infección por *Toxoplasma* (linfadenitis de Piringer-Kuchinka). Se trataba de cinco mujeres y dos varones, todos de origen español y con una edad media de 40.3 años (extremos 9-74). En tres de los casos había una afectación ganglionar generalizada y en ninguno se objetivó la presencia de adenopatías en territorios centrales. En seis casos se biopsió un ganglio cervical y en el restante del territorio axilar. En ninguno de los pacientes se registró en la historia clínica la presencia de fiebre, dolor en los ganglios o linfocitosis.

En todos ellos se aconsejó por parte del patólogo la realización de estudios serológicos confirmatorios, que sin embargo solamente se realizaron en cuatro de los pacientes. Por otro lado, de estos cuatro pacientes en dos casos únicamente se realizó determinación de IgG específica, positiva en ambos, por lo que no se puede establecer una relación causal definitiva entre la infección aguda por este microorganismo y las alteraciones anatomopatológicas encontradas en las correspondientes biopsias. En otro de los casos el estudio serológico específico, tanto de IgG como de IgM, se realizó un año después de la biopsia en el seno de una revisión rutinaria de gestación, siendo ambas determinaciones negativas en ese momento. El último caso sí presentó una determinación positiva para IgM específica. Este es el único que se ha contabilizado en la clasificación general por grupos de enfermedades como inflamación con agente infeccioso específico. Llama la atención que en dicha paciente se disponía de este resultado serológico antes incluso de la fecha de realización de la biopsia, a pesar de lo cual se prosiguió con la misma.

En ninguno de estos siete casos consta en su historia clínica la prescripción de ningún tipo de tratamiento específico.

Cambios inflamatorios o reactivos sin evidencia de agente infeccioso

En 103 casos los hallazgos histológicos reflejaban un proceso reactivo sin evidencia microbiológica, serológica o inmunohistoquímica de una enfermedad infecciosa específica. En cinco de estos casos se emitió un diagnóstico sugestivo de enfermedad de Kikuchi (ya revisados anteriormente), en cuatro se describió una reacción granulomatosa concordante con sarcoidosis y en otro paciente con reacción granulomatosa se llegó a un diagnóstico genético de enfermedad granulomatosa crónica. Los restantes 93 pacientes presentaban diversas alteraciones encuadrables de forma general en el término de “linfadenitis reactiva”, incluyéndose diferentes términos como histiocitosis sinusal, hiperplasia folicular, linfadenitis con expansión paracortical, necrosis extensa o linfadenitis granulomatosa supurativa.

En dos de las biopsias ganglionares, correspondientes a dos episodios separados por tres meses en el mismo paciente, el estudio inmunohistoquímico realizado con posterioridad, a la vista del cuadro clínico general, reveló la presencia de una enfermedad relacionada con IgG-4, con diversas manifestaciones sistémicas. Otro caso con diagnóstico específico afectó a una mujer con linfadenitis reactiva con reacción de cuerpo extraño frente a silicona asociada a la rotura de una prótesis mamaria (figura 32).

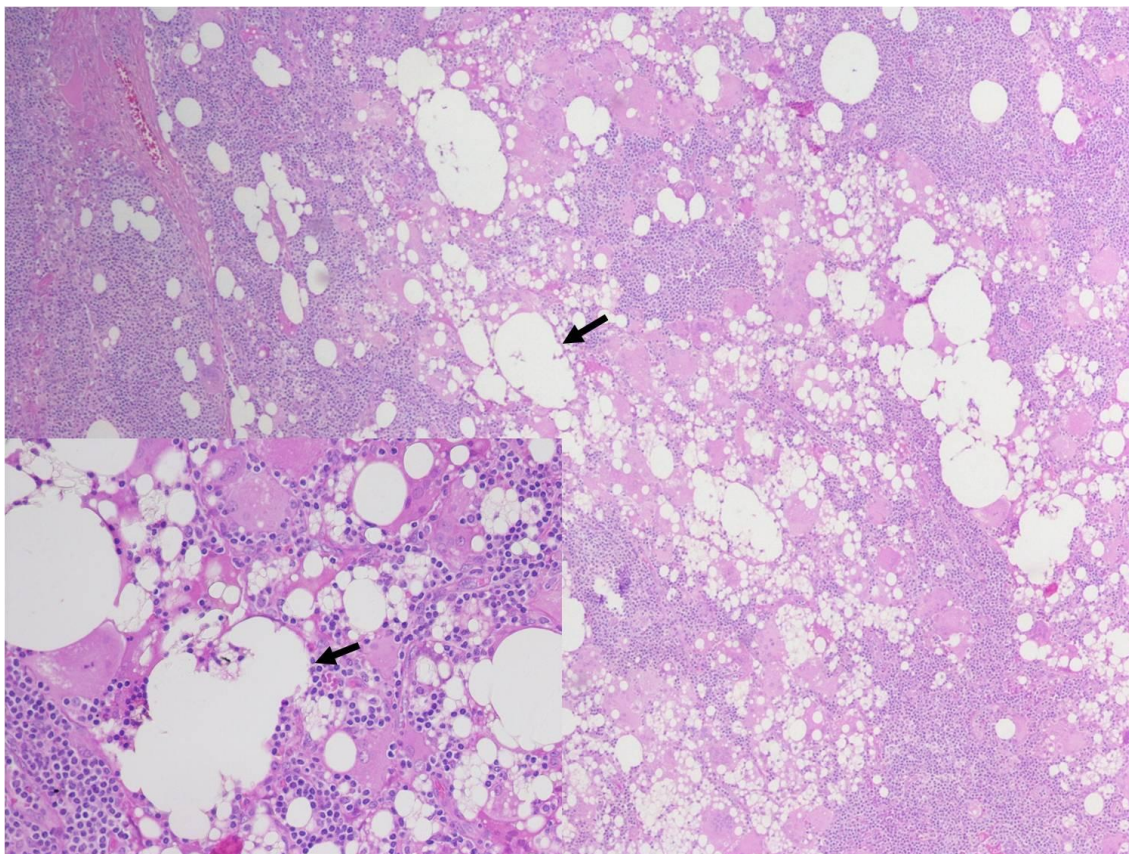


Figura 32. **Reacción de cuerpo extraño frente a silicona.** Mujer de 37 años sometida a implante de prótesis mamarias trece años antes que consulta por la aparición de una tumoración axilar izquierda en los últimos tres meses, de unos 2 cm de diámetro y levemente dolorosa. Tras la realización previa de una PAAF con datos sugestivos de linfadenitis reactiva se realiza biopsia escisional que muestra un patrón reactivo constituido por histiocitos, algunos multinucleados, que rodean a un material extraño que muestra rasgos compatibles con silicona (flechas). A la vista de ello se realiza posteriormente una resonancia magnética de la mama que confirma la existencia de signos de rotura intra y extracapsular de la prótesis mamaria izquierda.

Cincuenta de estos 93 pacientes (53.8 %) eran mujeres y la media de edad era de 41.5 años. Setenta y tres pacientes (78.5 %) eran de nacionalidad española. Dado que algunos autores recomiendan realizar determinaciones serológicas durante el estudio del paciente con adenopatías de causa no aclarada para descartar ciertos procesos infecciosos específicos, se revisó concretamente en este grupo de pacientes la existencia de estos estudios con respecto al virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Toxoplasma* y VIH, quedando reflejados los resultados en la tabla 15.

	REALIZADO (% del total)	RESULTADO POSITIVO (% de los realizados)
Virus de Epstein-Barr (EBV)	13 (14.0)	1 (7.7)
Citomegalovirus (CMV)	12 (12.9)	0 (0.0)
<i>Toxoplasma</i>	9 (9.7)	0 (0.0)
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	28 (30.1)	4 (14.3)
Los cuatro	5 (5.4)	2 (1 EBV y 1 VIH)
Ninguno	60 (64.5)	---

Tabla 15. Estudios serológicos realizados en los 93 pacientes con cambios reactivos inespecíficos en la biopsia ganglionar. Con respecto al virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y *Toxoplasma* solo se consideró resultado positivo en caso de serlo para la detección de IgM específica o de anticuerpos heterófilos en el caso del virus de Epstein-Barr. En el VIH se consideró positiva la presencia de anticuerpos específicos confirmada por pruebas virológicas.

En el seguimiento de estos 93 pacientes se detectó finalmente la presencia de un linfoma en tres de ellos, un linfoma esplénico cuatro meses después de la biopsia en uno, una enfermedad de Hodgkin dos años después en otro y otra enfermedad de Hodgkin detectada en una biopsia con aguja gruesa (BAG) de un ganglio de la cadena ilíaca dos semanas después de la biopsia de un ganglio inguinal en el último.

Algunas de las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes se muestran en la tabla 16, comparándolas con las de otros diagnósticos ya detallados con anterioridad.

	TOTAL	Fiebre	Síndrome constitu- cional	Ganglio doloroso	Afectación general- izada	Adenopa- tías centrales	Ganglio biopsiado				Anemia	Eosinofilia	Trombo- penia	Trombo- citos	Elevación de LDH*
							Cervical	Axilar	Inguinal	Supra- clavicular					
Total de tumores	191	28 (14.7)	41 (21.5)	22 (11.5)	89 (46.6)	96 (50.3)	83 (43.5)	28 (14.7)	42 (22.0)	33 (17.3)	42 (22.0)	22 (11.5)	20 (10.5)	11 (5.8)	81/150 (54.0)
Linfomas	120	24 (20.0)	34 (28.3)	15 (12.5)	67 (55.8)	71 (59.2)	52 (43.3)	18 (15.0)	30 (25.0)	18 (15.0)	26 (21.7)	18 (15.0)	12 (10.0)	6 (5.0)	58/99 (58.6)
Linfoma no- Hodgkin	88	16 (18.2)	26 (29.5)	7 (8.0)	53 (60.2)	51 (58.0)	38 (43.2)	15 (17.0)	21 (23.9)	12 (13.6)	22 (25.0)	15 (17.0)	12 (13.6)	0 (0.0)	50/73 (68.5)
Linfoma de Hodgkin	32	8 (25.0)	8 (25.0)	8 (25.0)	14 (43.8)	20 (62.5)	14 (43.8)	3 (9.4)	9 (28.1)	6 (18.8)	4 (12.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	6 (18.8)	8/26 (30.8)
Tumores no linfomatosos	71	4 (5.6)	7 (9.9)	7 (9.9)	22 (31.0)	25 (35.2)	31 (43.7)	11 (15.5)	12 (16.9)	15 (21.1)	16 (22.6)	4 (5.6)	8 (11.3)	5 (7.0)	23/51 (45.1)
Tuberculosis	33	10 (30.3)	3 (9.1)	3 (9.1)	7 (21.2)	7 (21.1)	17 (51.5)	3 (9.1)	5 (15.2)	8 (24.2)	6 (18.2)	2 (6.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	9/21 (42.9)
Ganglio reactivo	93	8 (8.6)	17 (18.3)	7 (7.5)	18 (19.4)	9 (9.7)	53 (57.0)	8 (8.6)	30 (32.3)	2 (2.2)	11 (11.8)	13 (14.0)	4 (4.3)	1 (1.1)	15/48 (31.3)

Tabla 16 (página anterior). Resumen de las características clínicas y de laboratorio de algunos de los diagnósticos clínico-patológicos. Los resultados entre paréntesis se corresponden con el porcentaje de casos con respecto a cada grupo diagnóstico. *La determinación de LDH no se realizó en todos los pacientes, por lo que el porcentaje se obtiene a partir del total de pacientes en cada grupo en los que se hizo dicha determinación.

Con respecto a la evolución a lo largo de los años del período de estudio de los principales diagnósticos clínico-patológicos, en la figura 33 se muestra el número absoluto de casos en cada uno de los cinco años de linfoma, tumor no linfomatoso, ganglio reactivo y tuberculosis ganglionar. En la figura 34 se desglosan estos datos con respecto a los dos principales tipos de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin). Finalmente, en la figura 35 se reflejan los porcentajes de cada diagnóstico con respecto al total de biopsias realizadas en cada uno de los cinco años del período de estudio.

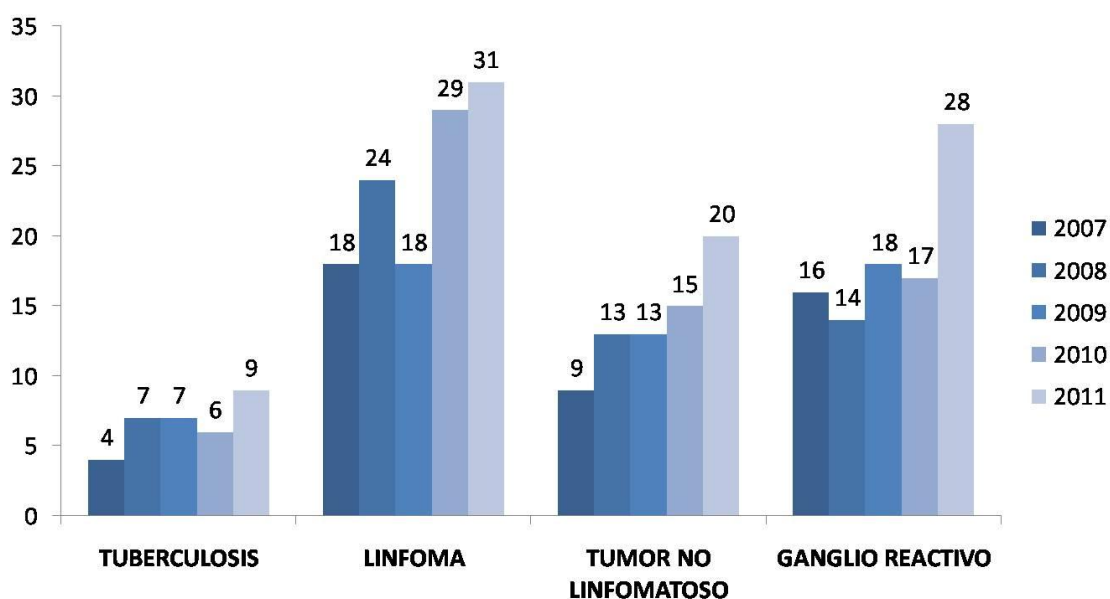


Figura 33. Evolución a lo largo de los cinco años de estudio en el número de casos con los diagnósticos clínico-patológicos más frecuentes.

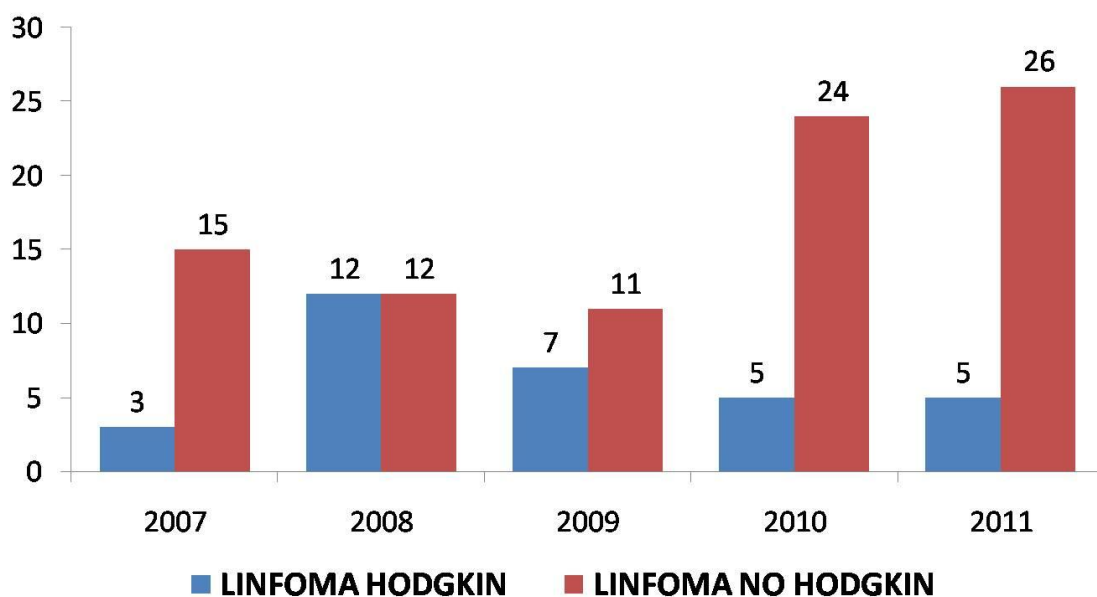


Figura 34. Número de casos de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin a lo largo de los cinco años del período de estudio.

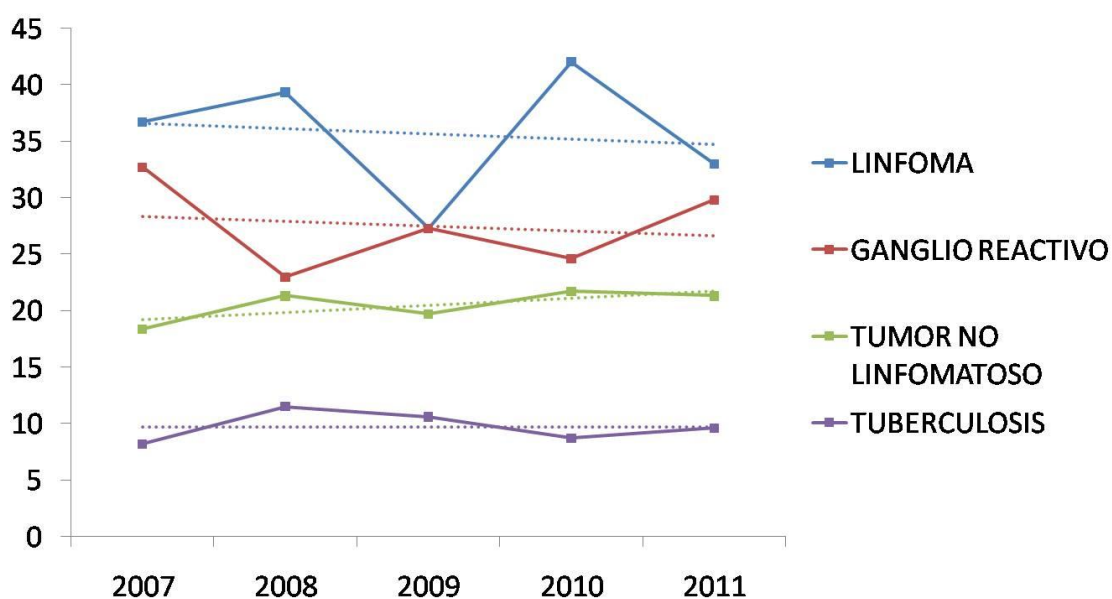


Figura 35. Porcentaje de casos con los principales diagnósticos con respecto al número total de biopsias ganglionares en cada uno de los cinco años del período de estudio. En punteado se trazan las líneas de tendencia.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes de origen extranjero

Del total de biopsias ganglionares, 63 (18.6 %) fueron realizadas en pacientes extranjeros, siendo América el continente con mayor número de casos, como muestra la figura 36, y Colombia, con 11 pacientes, el primer país de origen. En la tabla 17 se enumera el total de países por orden de frecuencia de casos.

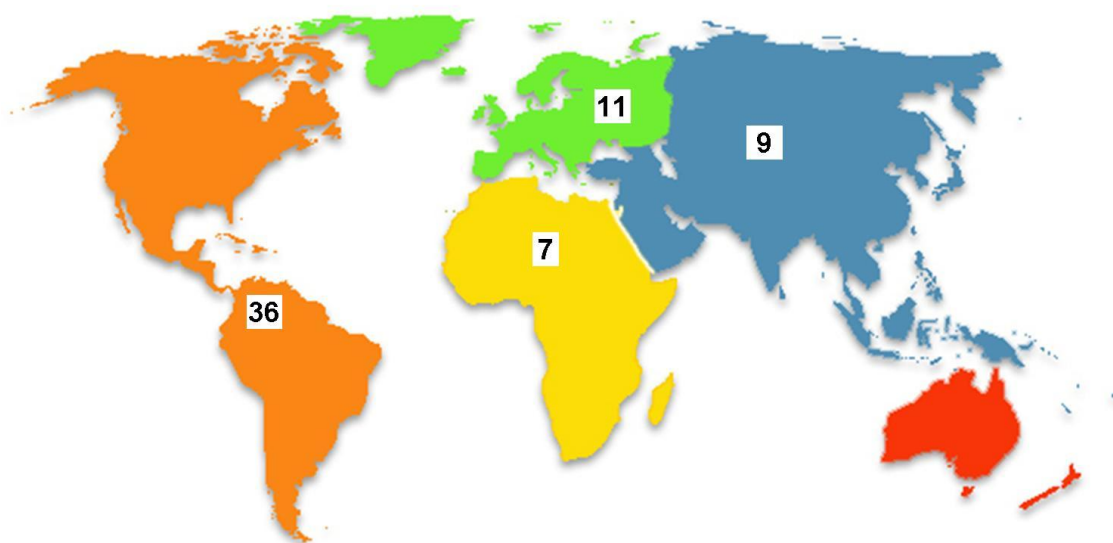


Figura 36. Distribución por continentes de los 63 pacientes de origen extranjero.

Del total de pacientes extranjeros, 33 eran varones y 30 mujeres, 16 de ellos (25.4 %) presentaban infección por VIH y la edad media fue de 39.6 años. Únicamente dos pacientes (3.2 %) tenían antecedentes de diabetes mellitus. En la figura 37 se muestra el número de biopsias en cada año del período de estudio en esta población. Los diagnósticos clínico-patológicos de estos pacientes se detallan en la tabla 18. En la tabla 19 se muestran estos diagnósticos agrupados en función del continente de origen.

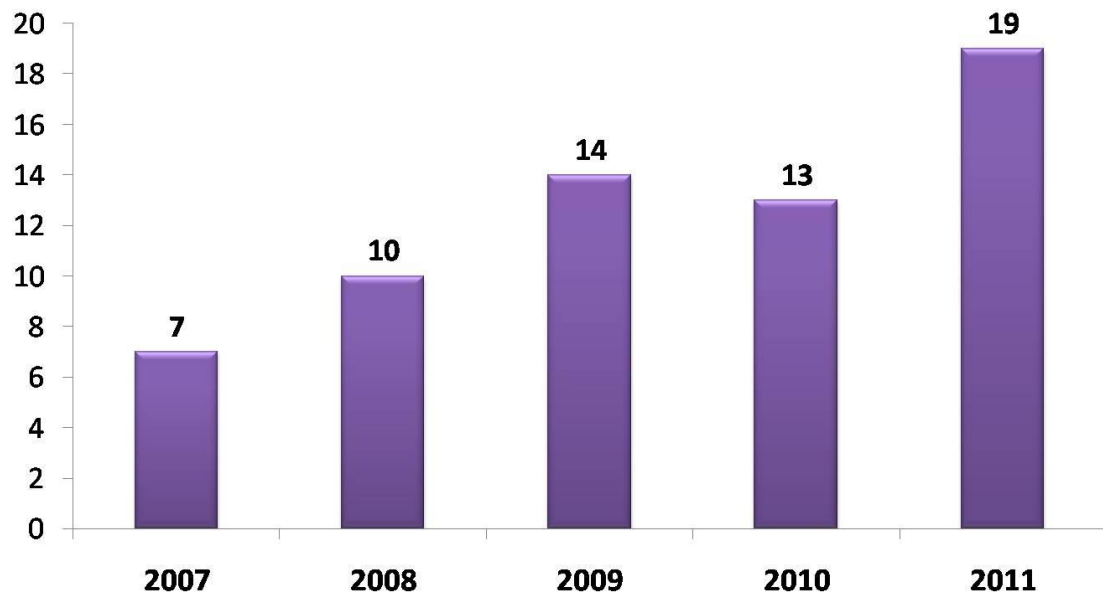


Figura 37. Número de biopsias realizadas en pacientes extranjeros en cada año del período de estudio.

COLOMBIA	11
MARRUECOS	5
BANGLADESH	4
ECUADOR	4
BRASIL	3
PERÚ	3
VENEZUELA	3
ARGENTINA	2
BOLIVIA	2
BULGARIA	2
CHILE	2
FILIPINAS	2
FRANCIA	2
ITALIA	2
PAKISTÁN	2
PARAGUAY	2
REINO UNIDO	2
CUBA	1
ESTADOS UNIDOS	1
GUNEA BISSAU	1
INDIA	1
POLONIA	1
PORTUGAL	1
REPÚBLICA DOMINICANA	1
RUMANÍA	1
SENEGAL	1
URUGUAY	1

Tabla 17. Países de procedencia de los 63 pacientes de origen extranjero.

LINFADENITIS REACTIVA		19
TUBERCULOSIS GANGLIONAR		18
LINFOMA		13
ENFERMEDAD DE HODGKIN	4	
Esclerosis nodular	3	
Predominio linfocítico	1	
LINFOMA NO-HODGKIN	9	
Folicular	2	
B de células del manto	1	
B marginal nodal	1	
B difuso de células grandes	1	
Imunoblástico	1	
T linfoblástico	1	
T angioinmunoblástico	1	
Proceso linfoproliferativo de tipo post-transplante	1	
METASTASIS DE CARCINOMA		6
POBREMENTE DIFERENCIADO	2	
EPIDERMOIDE	2	
Amígdala	1	
Primario desconocido	1	
MAMA (Alto grado)	1	
PAPILAR DE TIROIDES	1	
SARCOMA DE KAPOSI		3
LINFADENITIS NECROTIZANTE		2
ENFERMEDAD DE CASTLEMAN*		1
ENFERMEDAD DE KIKUCHI		1
GANGLIO NORMAL		1

Tabla 18. Diagnósticos clínico-patológicos de los pacientes de origen extranjero. *En uno de los pacientes coexistía en la biopsia sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman, por lo que la suma total supera los 63.

CONTINENTE	DIAGNÓSTICOS	NÚMERO DE CASOS
AMERICA	Ganglio reactivo	14
	Tuberculosis	7
	Linfoma no-Hodgkin	5
	Sarcoma de Kaposi*	3
	Linfoma de Hodgkin	2
	Metástasis de carcinoma	4
	Enfermedad de Kikuchi	1
	Total	36
EUROPA	Ganglio reactivo	6
	Metástasis de carcinoma	2
	Linfoma de Hodgkin	1
	Linfoma no-Hodgkin	1
	Tuberculosis	1
	Total	11
ASIA	Tuberculosis	7
	Linfoma no-Hodgkin	2
	Total	9
AFRICA	Tuberculosis	3
	Linfoma de Hodgkin	1
	Linfoma no-Hodgkin	1
	Ganglio reactivo	1
	Ganglio normal	1
	Total	7

Tabla 19. Diagnósticos clínico-patológicos agrupados según el continente de origen.

*En uno de los pacientes con sarcoma de Kaposi coexistían rasgos histológicos compatibles con enfermedad de Castleman.

Pacientes con infección por VIH

Un total de 40 pacientes presentaban infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, detectándose dicha infección durante el estudio del cuadro adenopático en cinco de ellos. La edad media fue de 40.3 años, siendo varones 34 de los casos (85 %). En 16 de los casos (40 %) los pacientes eran de origen extranjero. En 30 pacientes (75 %) había una afectación ganglionar generalizada (en 5 casos afectación de un territorio único de forma bilateral y en 25 más de un territorio). La localización más frecuentemente biopsiada fue la inguinal con 16 casos, seguida por la cervical y axilar (11 casos cada una) y la supraclavicular (dos casos). En la figura 38 se puede observar el número de biopsias realizadas a este grupo de pacientes a lo largo de los años del estudio. Los diagnósticos clínico-patológicos globales de estos pacientes se detallan en la tabla 20. En la tabla 21 se muestran estos diagnósticos estratificados en función del recuento de linfocitos CD4+.

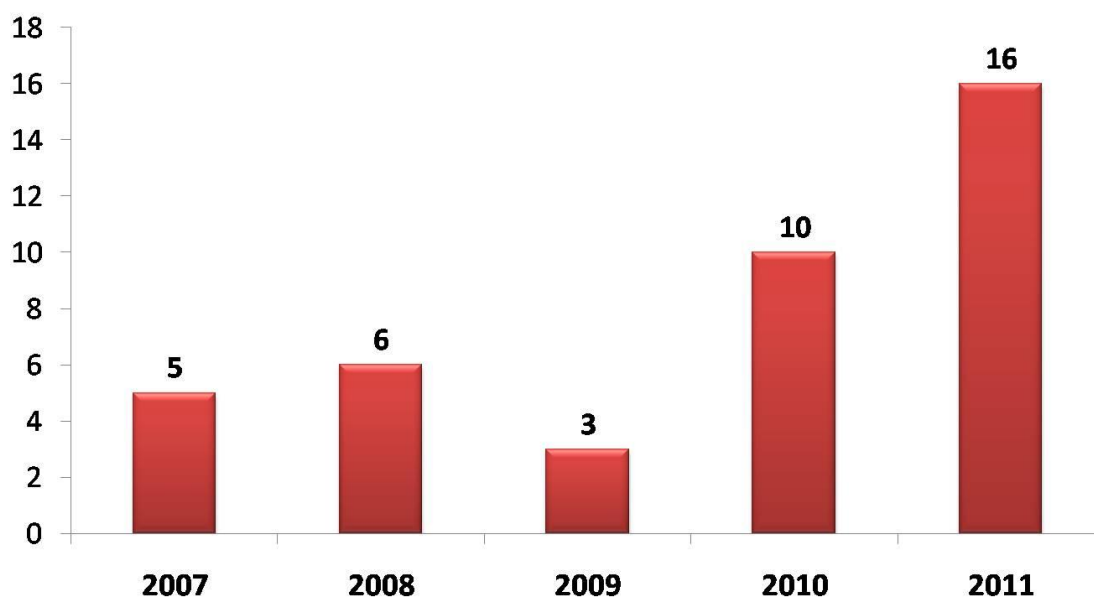


Figura 38. Número de biopsias realizadas en cada uno de los cinco años del período de estudio en pacientes con infección por el VIH.

LINFOMA		12
ENFERMEDAD DE HODGKIN	3	
Esclerosis nodular	1	
Celularidad mixta	1	
No subclasificable	1	
LINFOMA NO-HODGKIN	9	
B difuso de célula grande	5	
Burkitt	2	
Anaplásico de célula grande	1	
Proceso linfoproliferativo de tipo post-transplante	1	
LINFADENITIS REACTIVA		9
TUBERCULOSIS GANGLIONAR		8
SARCOMA DE KAPOSI		6
LINFADENITIS NECROTIZANTE		2
ENFERMEDAD DE CASTLEMAN*		2
METASTASIS DE CARCINOMA		2
PAPILAR DE TIROIDES	1	
INDIFERENCIADO	1	
LINFOGRANULOMA VENEREO		1

Tabla 20. Diagnósticos clínico-patológicos de los pacientes con infección por VIH. *En los dos pacientes con enfermedad de Castleman coexistía un sarcoma de Kaposi.

RECuento DE LINFOCITOS CD4+/μl	DIAGNÓSTICOS	NÚMERO DE CASOS
>500	Tuberculosis	4
	Ganglio reactivo	3
	Linfoma no-Hodgkin	2
	Linfogranuloma venéreo	1
	Metástasis de carcinoma tiroideo	1
	Sarcoma de Kaposi	1
	Total	12
200-500	Ganglio reactivo	7
	Linfoma no-Hodgkin	3
	Linfoma de Hodgkin	2
	Tuberculosis	2
	Sarcoma de Kaposi	2
	Metástasis de carcinoma indiferenciado	1
	Total	17
<200	Linfoma no-Hodgkin	4
	Sarcoma de Kaposi*	3
	Tuberculosis	2
	Linfoma de Hodgkin	1
	Total	10

Tabla 21. Diagnósticos clínico-patológicos agrupados en función del recuento de linfocitos CD4+ de los pacientes. *Dos de los pacientes con sarcoma de Kaposi en el grupo con linfocitos CD4+ inferior a 200/μl presentaban además en la biopsia imágenes sugestivas de enfermedad de Castleman. En un paciente, con diagnóstico histológico de linfadenitis necrotizante (linfogranuloma venéreo vs enfermedad por arañazo de gato) no había constancia de sus niveles de linfocitos CD4+.

Pacientes con adenopatías generalizadas

Conceptualmente se define la presencia de linfadenopatía generalizada cuando se detectan ganglios patológicos en dos o más territorios no contiguos. De la presente serie, en 178 pacientes (52.5 %) existía linfadenopatía generalizada, 61 casos por la afectación de un territorio único de forma bilateral

y 117 por afectación de territorios múltiples. La proporción entre sexos fue idéntica (89 cada uno)

En 45 de los pacientes se describía en la historia clínica un síndrome constitucional, lo que supone un 25.3 % frente al 8.1 % en los pacientes con afectación de un solo territorio ganglionar. En el caso de la fiebre, se constató en la historia clínica en 36 de los casos (20.2 % frente al 8.1 % en los pacientes con afectación única).

De entre los casos con linfadenopatía generalizada, se llegó a un diagnóstico de patología maligna en 112 pacientes (62.9 %), correspondiéndose con un linfoma en 84 (75 % de los tumores, 47.2 % del total de linfadenopatías generalizadas).

Pacientes con coexistencia de adenopatías centrales

En un total de 114 pacientes (33.6 %) se detectó la presencia de adenopatías en territorios centrales mediante diversas técnicas de imagen, 59 mujeres y 55 varones. En 96 de estos casos (84.2 %) se diagnosticó una patología tumoral en la biopsia ganglionar. En el resto, se emitió un diagnóstico de tuberculosis ganglionar en 7 y de cambios reactivos en los otros 11. De estos últimos, en un paciente se diagnosticó una enfermedad de Kikuchi, en otro se hizo un diagnóstico simultáneo de leucemia mielomonocítica crónica mediante estudio de médula ósea y en otro se llegó a un diagnóstico histológico de alta probabilidad de sarcoidosis.

Pacientes con eosinofilia

Se consideró la existencia de eosinofilia en aquellos pacientes cuyo recuento total de eosinófilos en sangre era superior a 500/ μ l (eosinofilia absoluta) o el porcentaje de eosinófilos superaba el 5 % del número de leucocitos totales (eosinofilia relativa).

Se detectaron un total de 39 casos con eosinofilia (11.5 % del total de la serie), evidenciándose eosinofilia absoluta en 21 pacientes y eosinofilia relativa en 32. Veintidós de los casos se dieron en varones y 17 en mujeres. En 22 (56.4 %) la biopsia ganglionar reveló una patología maligna, con diagnóstico de linfoma en 18 (81.8 % de todos los diagnósticos de neoplasia). Por lo tanto, del total de 120 diagnósticos de linfoma, únicamente el 15 % se asoció con la presencia de eosinofilia. De estos 18 pacientes, tres tenían diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y los otros 15 eran linfomas no-Hodgkin.

En cuanto a los pacientes con patología benigna, se observaron dos casos de tuberculosis ganglionar y 15 biopsias con cambios reactivos. En ninguno de los 39 casos se apreciaron cifras de eosinófilos en sangre periférica superiores a 1500 células/mm³.

Pacientes con niveles elevados de LDH

Durante el proceso diagnóstico del síndrome adenopático se realizó determinación de niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en 231 de los pacientes (68.1 % del total). Se consideraron niveles elevados aquellos que superaban el límite alto de la normalidad de acuerdo con los valores de referencia del laboratorio de bioquímica de nuestra institución (entre 230 y 460 UI/l).

En 109 de estos pacientes (47.2 %) los niveles de LDH estaban elevados. Dentro de este grupo, en 81 casos (74.3 %) se diagnosticó una enfermedad tumoral, tratándose de un linfoma en 58 casos (71.6 %). Sin embargo, esto supone que del total de los linfomas, en el 51.7 % de los pacientes existían niveles normales de LDH. De los 58 linfomas con niveles elevados de LDH, 50 (86.2 %) se correspondían con un linfoma no-Hodgkin. Del total de pacientes con elevación de los niveles de LDH, 87 (79.8 %) presentaban un cuadro de linfadenopatía generalizada.

Estratificando en función del valor absoluto de LDH, se encontraron 15 pacientes con niveles superiores a 1000 UI/l, con diagnóstico de enfermedad tumoral en 13 de ellos (10 linfomas, un mieloma plasmablastico, una

metástasis de melanoma y otra de un carcinoma neuroendocrino indiferenciado). Los dos casos con patología benigna se correspondían con una enfermedad de Kikuchi y un diagnóstico histológico de linfadenitis granulomatosa necrotizante y abscesificante, sugestiva de enfermedad por arañazo de gato, en un varón de 18 meses de origen marroquí, llegándose en último término al diagnóstico genético de una enfermedad granulomatosa crónica.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE PATOLOGÍA MALIGNA FRENTE A PATOLOGÍA BENIGNA. ANÁLISIS COMPARATIVO.

Tras analizar de forma separada las frecuencias y valores promedio de las distintas variables recogidas en la base de datos en aquellos pacientes con y sin patología tumoral en la biopsia ganglionar, en las tablas 22, 23 y 24 se muestran los resultados y los niveles correspondientes de significación estadística.

	MALIGNO (%)	BENIGNO (%)	Valor de p
Mujeres	94 (49.2)	81 (54.7)	0.3691
Varones	97 (50.8)	67 (45.3)	
Origen español	169 (88.5)	107 (72.3)	0.0003
Origen extranjero	22 (11.5)	41 (27.7)	
Diabetes mellitus	19 (9.9)	6 (4.1)	0.0644
Infección por VIH	20 (10.4)	20 (13.5)	0.6134
Antecedentes oncológicos	56 (29.3)	14(9.5)	<0.0001
Tratamiento con corticoides	5 (2.6)	3 (2.0)	1.0000
Presencia de fiebre	28 (14.7)	21 (14.2)	1.0000
Síndrome constitucional	41 (21.5)	17 (11.5)	0.0229
Ganglio doloroso	22 (11.5)	27 (18.2)	0.1117
<u>Percepción de la adenopatía</u>			
Por el paciente	132 (69.1)	123 (83.1)	0.0097
Por el médico	30 (15.7)	15 (10.1)	
En pruebas de imagen	29 (15.2)	10 (6.8)	

Tabla 22. Comparación de variables cualitativas entre pacientes con diagnósticos de patología maligna y benigna.

	MALIGNO (%)	BENIGNO (%)	Valor de p
<u>Afectación de territorios</u>			
Unilateral	79 (41.4)	82 (55.4)	<0.0001
Bilateral	23 (12.0)	38 (25.7)	
Múltiple	89 (46.6)	28 (18.9)	
<u>Localización del ganglio</u>			
<u>biopsiado</u>			
Cervical	83 (43.5)	83 (56.1)	0.0047
Supraclavicular	33 (17.3)	13 (8.8)	
Axilar	29 (15.2)	12 (8.1)	
Inguinal	42 (22.0)	40 (27.0)	
Otros	4 (2.1)	0 (0.0)	
Patología en el territorio de drenaje	10 (5.2)	18 (12.2)	0.0358
Eosinofilia	22 (11.5)	17 (11.5)	1.0000
Anemia	42 (22.0)	22 (14.9)	0.1279
Trombopenia	20 (10.5)	7 (4.7)	0.0829
Trombocitosis	11 (5.8)	2 (1.4)	0.0702
Elevación de LDH	81 (54.0)	28 (34.6)	0.0073
LDH superior a 1000	13 (8.7)	2 (2.5)	0.1225

Tabla 22 (continuación). Comparación de variables cualitativas entre pacientes con diagnósticos de patología maligna y benigna.

	MALIGNO (Media \pm DE)	BENIGNO (Media \pm DE)	Valor de p
Edad (años)	57.7 \pm 17.5	41.7 \pm 18.3	<0.0001
Porcentaje de neutrófilos	60.8 \pm 15.4	56.5 \pm 11.7	0.0052
Porcentaje de linfocitos	27.5 \pm 14.0	32.1 \pm 11.1	0.0012
Hemoglobina (g/dl)	13.3 \pm 2.0	13.6 \pm 1.8	0.0805
Plaquetas (x1000/mm ³)	256.5 \pm 107.2	259.6 \pm 76.5	0.7659
Diámetro mayor del ganglio (mm)	25.2 \pm 14.4	18.3 \pm 10.3	<0.0001

Tabla 23. Comparación de variables cuantitativas con distribución simétrica. DE: Desviación estándar.

	MALIGNO (Mediana; p25-p75)	BENIGNO (Mediana; p25-p75)	Valor de p
Tiempo de evolución (días)	70; 30-114	90; 40-210	0.0075
Leucocitos (x1000/mm ³)	7.2; 5.7-9.4	7.0; 5.6-8.2	0.1781
Eosinófilos (%)	2.0; 1.1-3.7	2.2; 1.4-3.4	0.3464
LDH (UI/L)	474; 366-635	383; 326-489	0.0004

Tabla 24. Comparación de variables cuantitativas con distribución asimétrica. p25: Cuartil inferior. p75: Cuartil superior.

Una vez aplicado el modelo de regresión logística multivariable según lo explicado en el apartado de “Material y Métodos”, se identificaron una serie de variables que de forma independiente se asociaban a una mayor probabilidad de encontrar en el estudio biopsico una enfermedad neoplásica. Estas variables se muestran en la tabla 25. Fijando como positiva la predicción de patología maligna en aquellos casos con una probabilidad superior al 0.5 (50 %) y viceversa, se obtenía con estas variables una sensibilidad del 82.8 %, una especificidad del 79.2 %, un valor predictivo positivo del 83.2 % y un valor

predictivo negativo del 78.7 %, calculándose un área bajo la curva (AUC) de 0.8768 (figura 39). De acuerdo con este modelo predictivo, el 81.2 % de los pacientes estarían correctamente clasificados.

	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA (95 %)		Valor de p
Edad (años)	1.046	1.028	1.065	<0.0001
Diámetro máximo del ganglio (mm)	1.085	1.053	1.122	<0.0001
Sexo masculino	1.932	1.065	3.567	0.0301
Antecedes oncológicos	3.222	1.415	7.752	0.0049
Presencia de adenopatías centrales	10.970	5.590	22.770	<0.0001
Nacionalidad española	2.522	1.192	5.526	0.0153
Ganglio cervical	3.658	1.687	8.286	
Ganglio supraclavicular	4.814	1.739	14.020	0.0031
Ganglio axilar	1.664	0.572	4.967	

Tabla 25. Variables asociadas de forma independiente a una mayor probabilidad de patología maligna tras aplicar el modelo de regresión logística multivariable.

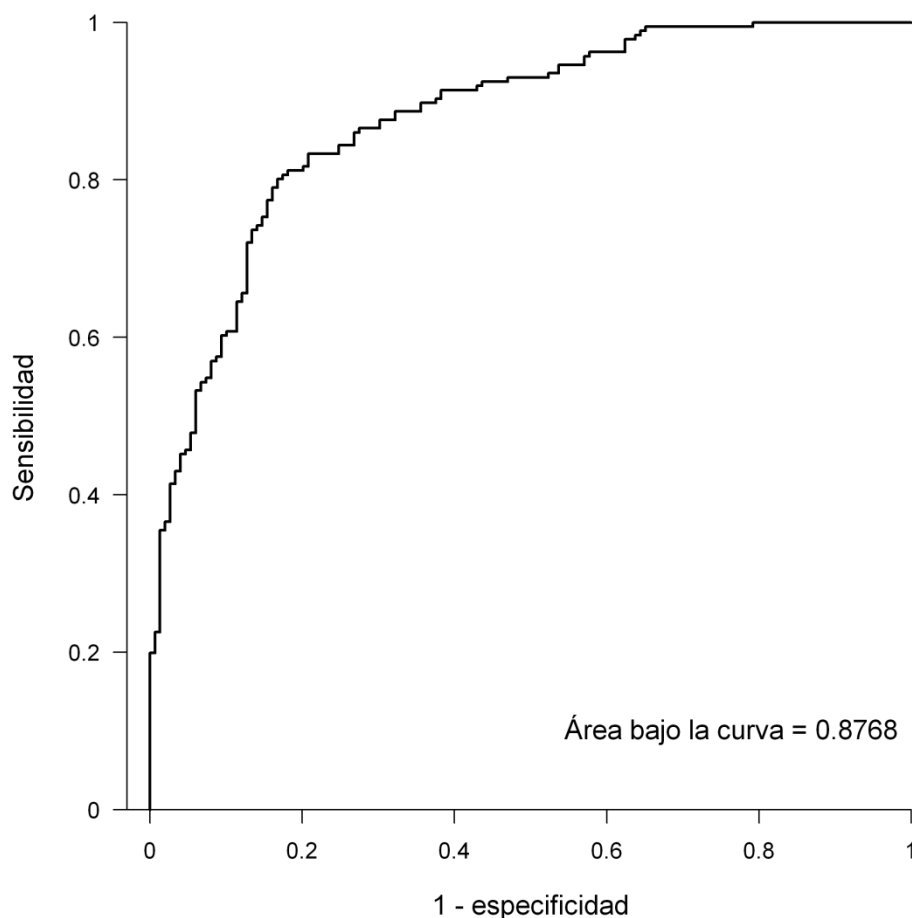


Figura 39. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión logística multivariable de la tabla 25.

Interpretando los datos arriba mencionados podríamos inferir que por cada incremento de un año en la edad del paciente aumentaría en un 4.6 % el riesgo de existir una neoplasia en la biopsia y por cada incremento de un milímetro en el diámetro máximo del ganglio aumentaría un 8.5 % ese riesgo. En este mismo sentido, los varones presentarían casi el doble de riesgo de malignidad (concretamente un aumento del riesgo del 93.2 %), sería 3.2 veces superior en los pacientes con antecedentes oncológicos, casi 11 veces superior en caso de existir adenopatías en territorios centrales, dos veces y media superior en los pacientes de origen español y, en cuanto a la localización del ganglio biopsiado, el territorio cervical supondría un riesgo 3.6 veces superior y el supraclavicular casi cinco veces.

Dado que los valores de edad y diámetro máximo del ganglio suponían un espectro continuo que dificultaba su aplicabilidad en la práctica clínica diaria, se trató posteriormente de estratificarlos de forma cualitativa para establecer un punto de corte concreto a partir del cual consideraríamos un mayor riesgo de existir un resultado de malignidad en la biopsia. En un primer paso se calculó la sensibilidad, la especificidad y la suma de ambas para distintos puntos de corte en función de la edad (tabla 26) y del diámetro máximo del ganglio (tabla 27). Como era previsible, a medida que la especificidad aumentaba la sensibilidad disminuía, alcanzándose un valor máximo para la suma de ambos parámetros en una edad de 43 años. Con respecto al diámetro, los valores de la suma de sensibilidad y especificidad no siguieron una distribución tan normal, adquiriendo valores máximos a los 14, 18 y 20 mm.

EDAD (Años)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	SUMA DE AMBAS
30	0.921	0.228	1.149
31	0.911	0.255	1.166
32	0.905	0.289	1.194
33	0.905	0.336	1.241
34	0.905	0.349	1.254
35	0.889	0.396	1.285
36	0.884	0.409	1.294
37	0.879	0.423	1.302
38	0.863	0.477	1.340
39	0.842	0.523	1.366
40	0.826	0.550	1.377
41	0.826	0.564	1.390
42	0.811	0.591	1.401
43	0.800	0.611	1.411
44	0.763	0.624	1.387
45	0.742	0.644	1.386
46	0.726	0.658	1.384
47	0.711	0.664	1.375
48	0.689	0.691	1.381
49	0.663	0.691	1.354
50	0.647	0.711	1.359

Tabla 26. Sensibilidad, especificidad y suma de ambas para distintos puntos de corte de edad en la serie global.

DIAMETRO MÁXIMO (mm)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	SUMA DE AMBAS
10	0.911	0.235	1.145
11	0.905	0.242	1.147
12	0.863	0.349	1.212
13	0.832	0.376	1.207
14	0.805	0.416	1.221
15	0.705	0.490	1.195
16	0.695	0.503	1.198
17	0.668	0.537	1.205
18	0.621	0.597	1.218
19	0.589	0.611	1.200
20	0.495	0.718	1.213
21	0.489	0.718	1.208
22	0.437	0.745	1.182
23	0.405	0.745	1.150
24	0.395	0.765	1.160
25	0.342	0.852	1.194
26	0.332	0.852	1.184
27	0.326	0.859	1.185
28	0.305	0.866	1.171
29	0.305	0.866	1.171
30	0.247	0.906	1.153

Tabla 27. Sensibilidad, especificidad y suma de ambas para distintos puntos de corte de diámetro máximo del ganglio biopsiado en la serie global.

Tomando como punto de partida los datos arriba descritos, y para tratar de facilitar la aplicabilidad práctica de los mismos, se establecieron como puntos de corte una edad de 40 años (edad a partir de la cual en la presente serie la proporción de biopsias malignas supera el 50 %) y un diámetro máximo de 20 mm, donde la proporción de biopsias malignas duplica a las benignas y se supera el tamaño normal sea cual sea la localización del ganglio (recordemos que se considera un tamaño normal hasta 2 cm de diámetro en la región inguinal). Por otro lado, con este punto de corte se obtenían valores superiores de área bajo la curva (AUC) en comparación con 15 y 25 mm.

A partir de estos puntos de corte se rediseñó el modelo de regresión logística multivariable, con los resultados que se reflejan en la tabla 28. En este caso el sexo masculino perdería su significación estadística (“odds ratio” de 1.737, intervalo de confianza al 95 % 0.976-3.129, $p=0.0607$) y la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo serían del 80.7 %, 77.2 %, 81.5 % y 76.2 % respectivamente. El porcentaje total de pacientes clasificados correctamente según este modelo sería del 79.1 % y el área bajo la curva de 0.863 (Figura 40).

	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA (95 %)		Valor de p
Edad > 40 años	5.317	2.842	10.31	<0.0001
Antecedentes oncológicos	3.191	1.520	7.046	0.0019
Adenopatías centrales	13.09	6.552	27.99	<0.0001
Diámetro > 20 mm	5.207	2.759	10.24	<0.0001
Nacionalidad española	2.421	1.156	5.221	0.0189
Ganglio cervical	2.413	1.182	5.055	
Ganglio supraclavicular	3.305	1.233	9.235	0.0346
Ganglio axilar	1.101	0.390	3.225	

Tabla 28 (página anterior). Variables asociadas de forma independiente a una mayor probabilidad de patología maligna tras aplicar el modelo de regresión logística multivariable al total de pacientes, teniendo en cuenta como puntos de corte una edad superior a 40 años y un diámetro máximo del ganglio biopsiado superior a 20 mm.

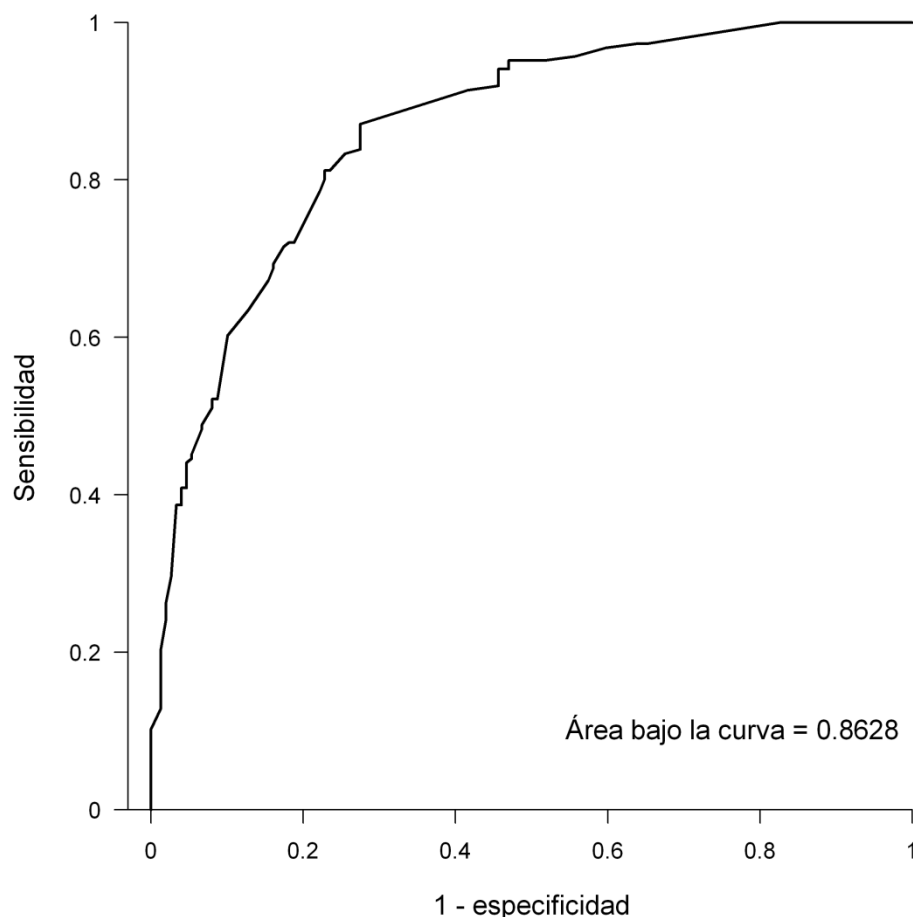


Figura 40. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión logística multivariable de la tabla 28.

Tras aplicar el modelo de regresión logística únicamente al grupo de derivación (años 2007 a 2009) para calcular puntuaciones y estimar la probabilidad de neoplasia según lo explicado en el apartado de “Material y Métodos”, las variables con mayor capacidad discriminadora fueron cuatro: una edad mayor de 40 años, un diámetro del ganglio mayor de 2 centímetros, la existencia de antecedentes oncológicos y la coexistencia de adenopatías centrales, con los coeficientes que se detallan en la tabla 29.

	Covariable	Coef.	OR	IC 95%	Valor de p
X ₁	Edad (>40 años)	1.704	5.494	2.345-13.82	0.0001
X ₂	Diámetro (>20 mm)	1.659	5.254	2.297-12.87	0.0001
X ₃	Antecedentes oncológicos	1.790	5.988	1.891-23.6	0.0017
X ₄	Coexistencia de adenopatías centrales	2.654	14.21	5.628-40.71	0.0000
	Constante	-2.589	-	-	-

Tabla 29. Coeficientes calculados para las variables con mayor capacidad discriminadora entre patología maligna y benigna en el grupo de derivación (años 2007 a 2009). Coef.: Coeficiente; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

Tras aplicarse las fórmulas correspondientes se obtuvieron distintos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo y positivo para cada punto de corte de probabilidad estimada y de score predictivo, como se refleja en las tablas 30 y 31. De forma gráfica queda ilustrado en las figuras 41 y 42 el número de pacientes con y sin neoplasia para cada uno de estos puntos de corte. En la figura 43 se muestran las curvas ROC para los grupos de derivación y validación y para el total de pacientes.

Prob.	Grupo de derivación (n = 176)		Grupo de validación (n = 163)		Total (n = 339)	
	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
0.40	87.4	80.3	86.3	64.7	86.8	73.2
0.45	87.4	80.3	86.3	64.7	86.8	73.2
0.50	87.4	80.3	86.3	64.7	86.8	73.2
0.55	80.0	84.0	81.1	67.7	80.5	76.5
0.60	80.0	84.0	81.1	67.7	80.5	76.5
0.65	80.0	84.0	81.1	67.7	80.5	76.5
0.70	61.1	87.7	61.1	77.9	61.1	83.2
0.75	54.7	92.6	51.6	86.8	53.2	89.9
0.80	54.7	92.6	51.6	86.8	53.2	89.9

Tabla 30. Valores de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) para cada punto de corte de probabilidad estimada de neoplasia (Prob.) de acuerdo con el modelo matemático predictivo propuesto.

Prob.	Grupo de derivación (n = 176)		Grupo de validación (n = 163)		Total (n = 339)	
	VP+ (%)	VP- (%)	VP+ (%)	VP- (%)	VP+ (%)	VP- (%)
0.40	83.8	84.4	77.4	77.2	80.5	81.3
0.45	83.8	84.4	77.4	77.2	80.5	81.3
0.50	83.8	84.4	77.4	77.2	80.5	81.3
0.55	85.4	78.2	77.8	71.9	81.4	75.5
0.60	85.4	78.2	77.8	71.9	81.4	75.5
0.65	85.4	78.2	77.8	71.9	81.4	75.5
0.70	85.3	65.7	79.5	58.9	82.3	62.6
0.75	89.7	63.6	84.5	56.2	87.1	60.1
0.80	89.7	63.6	84.5	56.2	87.1	60.1

Tabla 31. Valores predictivos positivos (VP+) y negativos (VP-) para cada punto de corte de probabilidad estimada de neoplasia (Prob.) de acuerdo con el modelo matemático predictivo propuesto.

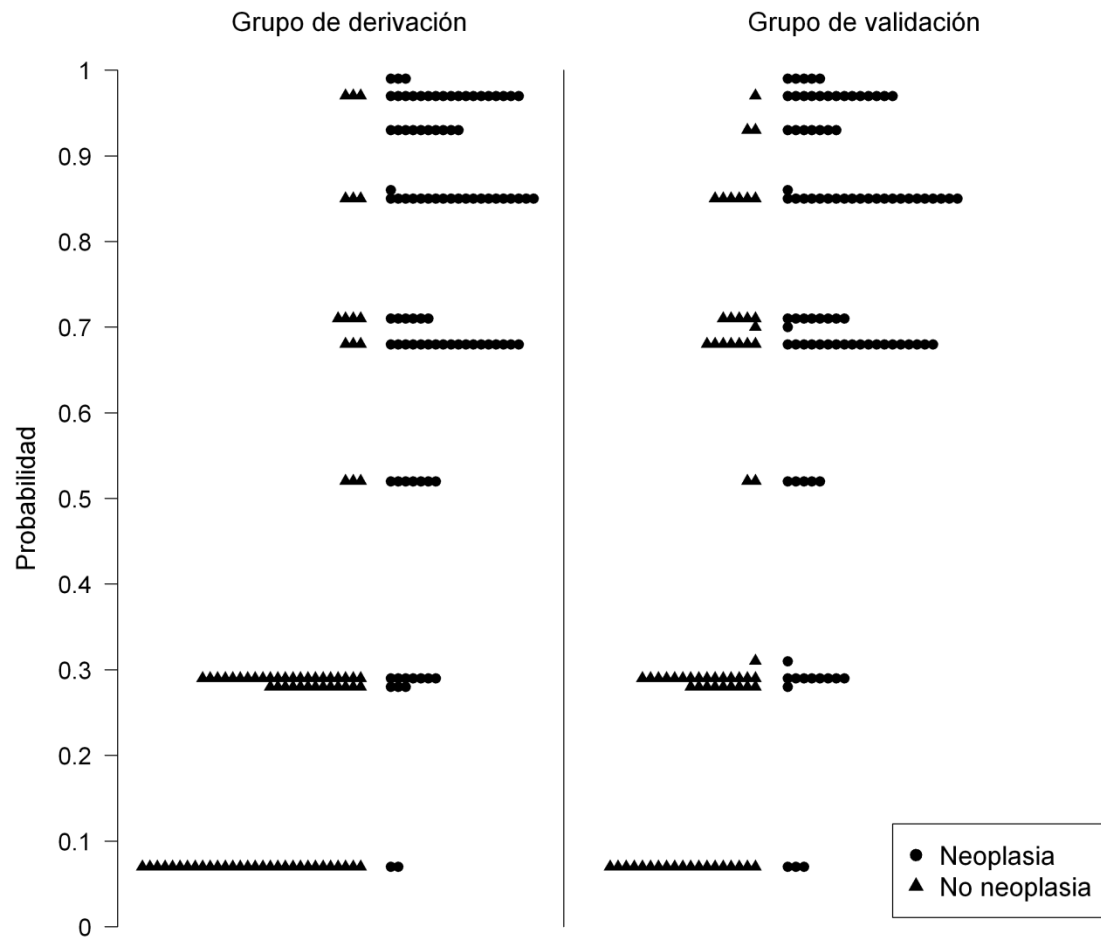


Figura 41. Pacientes con y sin neoplasia en cada punto de corte de probabilidad estimada.

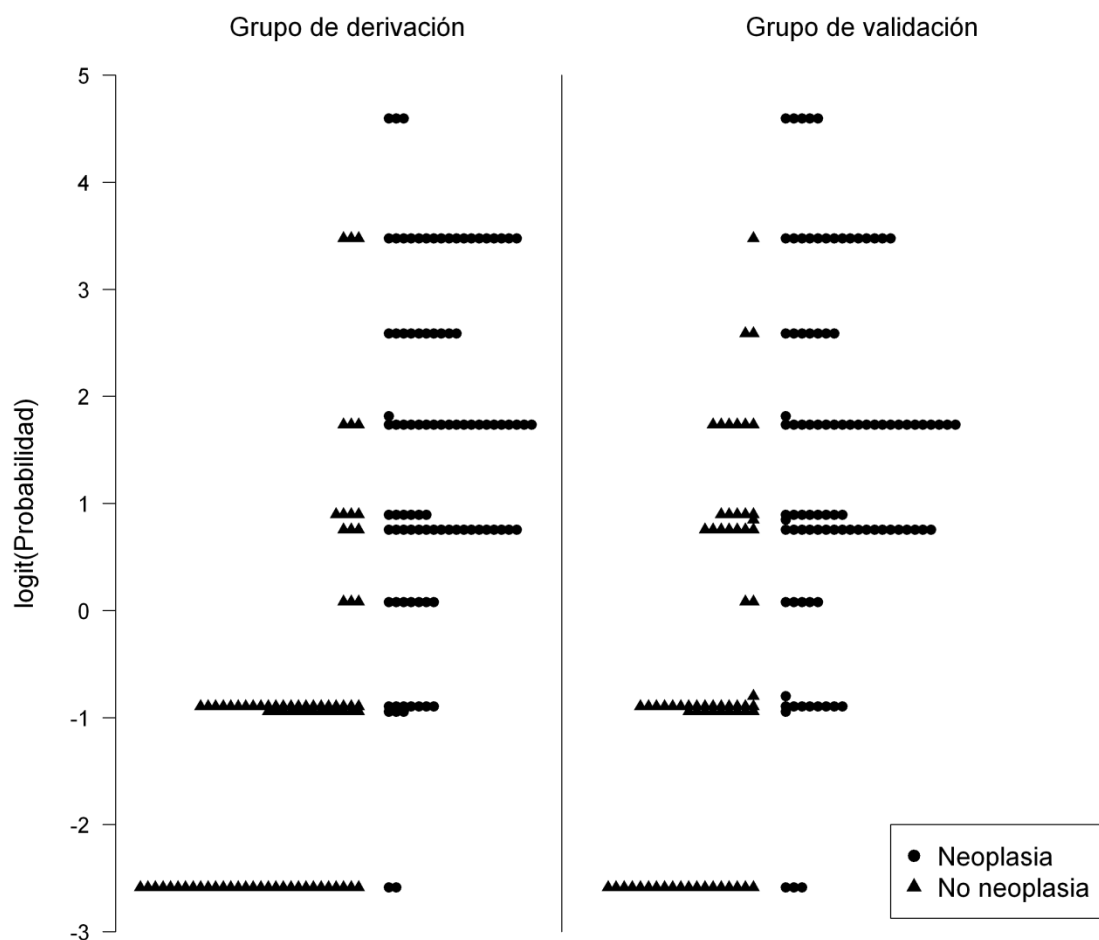


Figura 42. Pacientes con y sin neoplasia en cada punto de corte de *score* predictivo calculado. En el modelo de regresión logística el *score* predictivo se corresponde con el *logit* de la probabilidad estimada.

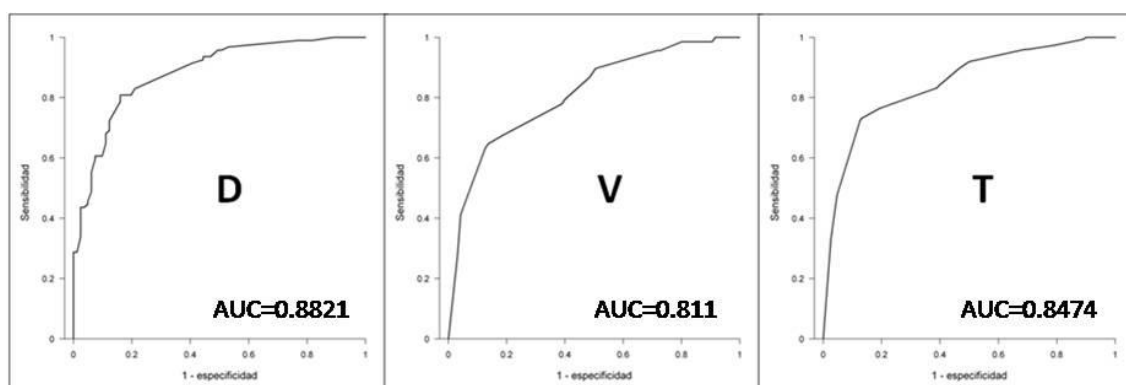


Figura 43. Curvas ROC del modelo matemático propuesto para los grupos de derivación (D), de validación (V) y para el total de la muestra (T).

DISCUSSION

A la vista de los resultados del presente estudio, el número de biopsias ganglionares periféricas con fines diagnósticos supone una parte pequeña del total de procedimientos quirúrgicos en nuestro medio. Durante el período analizado se observa un incremento significativo en el número de biopsias realizado cada año. Sin embargo, tomando este dato en el contexto del aumento paralelo tanto de la actividad quirúrgica como del tamaño de la población atendida en nuestra área sanitaria, observamos que la proporción de este tipo de procedimientos se ha mantenido relativamente estable a lo largo de los años. A pesar de los avances que han podido desarrollarse en cuanto a métodos diagnósticos alternativos a la biopsia escisional, el hecho es que ésta sigue teniendo un papel importante en el estudio del paciente con síndrome adenopático.

Si bien no disponemos de datos concretos en nuestro entorno en cuanto a la prevalencia de pacientes con adenopatías periféricas de forma global, de los datos de otras series¹⁰⁻¹² se puede inferir que los pacientes que terminan siendo sometidos a biopsia son una muy pequeña proporción, una punta de un iceberg en cuya base se encontrarían todos aquellos sujetos con procesos infecciosos o inflamatorios locales que ni siquiera llegan a consultar a médico alguno, los que consultan y reciben un tratamiento específico para dicha infección o inflamación local, aquellos en los que las adenopatías regresan en un período de tiempo corto y aquellos en los que se alcanza un diagnóstico etiológico por medio de otras técnicas, ya sean estudios serológicos o microbiológicos, biopsias de otras localizaciones o análisis citológicos.

Globalmente, la distribución de las biopsias por sexos es similar, con una leve predominancia de las mujeres. Aunque la edad media de los pacientes se sitúa al principio de la sexta década, existe una gran variabilidad en la serie, con pacientes que no han llegado a cumplir el año de vida y otros cercanos a los 90 años. Es de resaltar que aproximadamente uno de cada cinco pacientes en la serie era extranjero y en torno a uno de cada diez presentaban infección por VIH. Alrededor de la mitad de las biopsias se realizaron en la región cervical y una de cada cuatro en la inguinal.

Con respecto al grado de extensión del síndrome adenopático, los resultados de la serie deben ser tomados con cautela, por cuanto la proporción real tanto de afectación múltiple como de territorios centrales podría ser superior a la descrita. El motivo de ello estribaría en el hecho de que en una considerable proporción de pacientes no constaba en su historia clínica la realización de pruebas de imagen que exploran de forma adecuada y exhaustiva territorios profundos, como el retroperitoneo, hilios pulmonares o mediastino, como tampoco se refleja, en una gran mayoría, la exploración abdominal en busca de esplenomegalia. En muchos de ellos el único dato del que disponemos para detectar posibles adenopatías centrales es la radiografía simple de tórax en el contexto del estudio preoperatorio, técnica de baja sensibilidad para este propósito cuando los ganglios no presentan un tamaño muy superior al normal y que no tiene en cuenta una posible afectación abdominal. Tomando en consideración estas circunstancias, aproximadamente la mitad de los pacientes mostrarían afectación de un único territorio de forma unilateral y en un tercio se detectarían adenopatías centrales. En otros trabajos la proporción de pacientes con linfadenopatía generalizada oscila entre 15 y 25 %^{3,11,85}. La presencia concomitante de adenopatías centrales no suele especificarse en las grandes series publicadas. En una de las series con mayor número de casos, la de Lee *et al* de 1980 donde se analizaron un total de 925 biopsias ganglionares, el 21.6 % procedían de territorios abdominales o torácicos¹⁰⁰. Sin embargo no se hace mención a la presencia o no de adenopatías centrales en los casos con biopsias de territorios periféricos.

Resulta llamativo observar que cerca de la mitad de los pacientes llegaron a someterse a la biopsia ganglionar sin que quedara reflejado en su historia clínica ningún diagnóstico de presunción, aunque se antoja razonable pensar que en la mayoría de los casos la indicación implicaba el deseo de descartar una enfermedad tumoral. Por otra parte, en tres cuartas partes de los pacientes en los que sí se emitió uno o varios diagnósticos de sospecha antes de la biopsia, alguno de ellos sí coincidió con el diagnóstico clínico-patológico final.

En lo que respecta a estos diagnósticos clínico-patológicos finales, en algo más de la mitad de los pacientes se detectó una enfermedad neoplásica,

tratándose de un proceso linfoproliferativo en alrededor de dos tercios de los casos, con un claro predominio del linfoma no-Hodgkin frente a la enfermedad de Hodgkin. En una cuarta parte del total de pacientes se hallaron cambios reactivos inespecíficos y aproximadamente uno de cada diez individuos presentaban hallazgos sugestivos de tuberculosis ganglionar, con o sin confirmación microbiológica de la misma.

La distribución de frecuencias de los principales diagnósticos clínicopatológicos en otras series publicadas varía de forma considerable en función de los métodos de clasificación empleados, el área geográfica estudiada, el contexto clínico, la localización de los ganglios biopsiados o las técnicas diagnósticas utilizadas, por lo que los resultados son difícilmente comparables^{4,11-13,15,84,85,100-105} (tabla 32). Podemos observar, por ejemplo, que en los estudios realizados en el ámbito de la atención primaria o en aquellos en los que se incluyen pacientes sometidos tanto a biopsia como a PAAF, la proporción de procesos neoplásicos es en general inferior, mientras que aumenta muy significativamente en la serie de Ellison *et al*, en la que se analizan casos con localización exclusivamente supraclavicular⁸⁴. El aumento en la proporción de patología tumoral en la serie de Yuan *et al*¹⁰⁴ puede explicarse por el hecho de que se incluyen ganglios de localización tanto central como periférica. Llama la atención por otra parte que en series de casos tan importantes como la de Vassilakopoulos *et al* se excluyan deliberadamente los pacientes con infección conocida por VIH¹³.

Por otro lado, como era de esperar desde un punto de vista epidemiológico, las series procedentes del continente asiático muestran una mayor proporción de casos de tuberculosis y de enfermedad de Kikuchi, siendo este último diagnóstico muy escaso o inexistente en los trabajos europeos o americanos.

AUTOR	PAIS	PERIODO	Nº DE PACIENTES	DIAGNOSTICOS (%)						COMENTARIOS
				REAC	LINF	OTROS TM	TBC	TOXO	KIK	
Slap	EEUU	1953-1983	123	<u>31.7</u>	24.4	3.3	2.4	1.6	?	- Ambito hospitalario - Se limita a pacientes con edades entre 9 y 25 años *16 casos de origen viral/autoinmune, sin especificar más
Lee	EEUU	1973-1977	925	<u>44.9</u>	14.9	29.1	?	?	?	- Ambito hospitalario - Incluye territorios centrales (70 % son ganglios periféricos; los datos que se reflejan en esta tabla son únicamente de éstos) *Entre las lesiones benignas, únicamente distingue entre "hiperplasia", "adenitis" y "granuloma". Incluidos los dos primeros términos en el grupo de ganglios reactivos.
Williamson	EEUU	1978-1983	249	<u>94.4</u>	0.4	0.4	0.4	0	0	- Atención Primaria - Únicamente 8 pacientes sometidos a biopsia - En los ganglios reactivos se incluyen "cortes, celulitis, dermatitis, faringitis, picaduras de insectos", etc, y los ganglios con diagnóstico "no determinado"
Anthony	Reino Unido	1979-1982	228	30	19	<u>41</u>	2.6	0.9	0	- Ambito hospitalario - Todos sometidos a biopsia
Fijten	Holanda	1982-1984	82	<u>45.1</u>	17.1	18.3	?	?	?	- Atención Primaria - Incluyen solo pacientes con "unexplained lymphadenopathy" - No distingue entre los sometidos a PAAF o a biopsia *Agrupa, sin especificar patologías, ganglios reactivos inespecíficos y causas benignas
Pangalis	Grecia	1990-1992	220	<u>51.4</u>	12.7	2.7	6.8	11.4	1.4	- Ambito hospitalario - 74 pacientes sometidos a biopsia (34 %)
Vassiliakopoulos	Grecia	1990-1995	475	<u>57.7</u>	12.2	5.5	4.8	8	0.6	- Ambito hospitalario - 162 pacientes sometidos a biopsia (34.1 %) - Excluye los pacientes con infección por VIH

Tabla 32. Comparación de los diferentes grupos diagnósticos en algunas de las principales series de pacientes con adenopatías periféricas. REAC: Reactivo. LINF: Linfoma. OTROS TM: Tumores no linfomatosos. TBC: Tuberculosis. TOXO: *Toxoplasma*. KIK: Enfermedad de Kikuchi. Se subrayan las causas más frecuentes.

AUTOR	PAIS	PERIODO	Nº DE PACIENTES	DIAGNOSTICOS(%)						COMENTARIOS
				REAC	LINF	OTROS TM	TBC	TOXO	KIK	
Ellison	EEUU	1993-1997	309	40.0	8.0	47.0	6.1	0.3	0	- Ambito hospitalario - Todos con diagnóstico citológico mediante PAAF - Todos de localización supraclavicular
Mohan	India	1993-2005	1724	35.6	12.6	13.3	31.3	0	2.1	- Ambito hospitalario - Todos sometidos a biopsia excisional
Chau	Reino Unido	1996-2001	423	39.7	14.7	7.8	2.8	3.5	3*	- Ambito hospitalario - Consulta monográfica ("lymph node diagnostic clinic") - 207 biopsias (no distingue diagnósticos entre los biopsiados y el resto) - Incluye también pacientes remitidos por "bultos" que luego resultaron no ser ganglio - 73 casos con "otros diagnósticos", sin especificar
Kim	Corea	2000-2005	146	30.1	11.0	11.0	25.3	0.7	17.1	- Ambito hospitalario - Se incluyen únicamente ganglios cervicales sometidos a biopsia con aguja gruesa
Yuan	China	2001-2007	1119	10.7	15.2	55.1	13.6	0	3.7	- Ambito hospitalario - Pacientes sometidos a biopsia con aguja gruesa - Incluye territorios centrales y periféricos y no diferencia los diagnósticos entre unos territorios y otros.
Song	Corea	2004-2006	147	22.4	6.1	3.4	22.4	0.7	34.7	- Ambito hospitalario - Incluye solo ganglios cervicales sometidos a biopsia con aguja gruesa
Polo	España	2007-2011	339	24.8	35.4	20.6	9.7	2.1	1.5	- Ambito hospitalario - Todos los pacientes sometidos a biopsia excisional

Tabla 32 (continuación). En último lugar se reseñan los resultados del presente estudio.

Centrándonos en la edad de los pacientes en el momento de la realización de la biopsia, vemos que el mayor número de biopsias se realizan entre la cuarta y la séptima década de la vida. Se observa además cómo a medida que aumenta la edad de los pacientes la proporción de diagnósticos de malignidad aumenta de forma progresiva y casi lineal, exceptuando la cuarta década en la que dicha proporción se reduce. A partir de los cuarenta años el número de biopsias con resultado maligno supera el 50 %. Este punto de corte en los 40 años ya se pone de manifiesto en las principales series de casos publicadas, desde las más antiguas^{12,100,101} a las más recientes¹³. Sin embargo, en la serie de Lee *et al* se trata de una apreciación objetiva sin aportar el grado de significación estadística e incluye ganglios en territorios centrales¹⁰⁰, y en la de Ellison *et al* tampoco se lleva a cabo un análisis estadístico específico y solo incluye ganglios supraclaviculares⁸⁴. Por otro lado, la serie de Chau *et al*, una de las más recientes y con mayor número de casos, no establece un punto de corte concreto, aunque sí determina una clara influencia de la edad con el riesgo de neoplasia, estimando un aumento del 64 % en el riesgo por cada incremento de 10 años⁸⁵.

Por otro lado, cuando estratificamos las edades medias de los pacientes en función de los diagnósticos clínico-patológicos, observamos que mientras la tuberculosis o las linfadenitis reactivas se sitúan en torno a los 40 años, los tumores no linfomatosos y los linfomas (tomados de forma global) se encuentran alrededor de los 60 años. Sin embargo, cuando tomamos en consideración los linfomas de Hodgkin por separado, la edad media de éstos se encuentra en los 44,5 años, más cercana a la media de edad de los pacientes con patologías benignas.

En cuanto a la localización del ganglio biopsiado, parecen diferenciarse dos grandes grupos, presentando un diagnóstico de malignidad en la mitad de los ganglios cervicales e inguinales y aumentando la proporción en la localización axilar (alrededor de dos tercios de los casos) y supraclavicular (en cerca de tres de cada cuatro pacientes). El aumento en el riesgo de neoplasia asociado a la localización supraclavicular ya ha sido descrito previamente en trabajos como los de Fijten *et al*¹², Vassiliakopoulos *et al*¹³ y Steel *et al*¹⁰⁶. Aunque el escaso número de pacientes limita la posibilidad de extraer

conclusiones e interpretaciones significativas, cabe resaltar que en todos aquellos pacientes con ganglios biopsiados en localizaciones más infrecuentes, como la epitroclear o la infraclavicular, se llegó a un diagnóstico de neoplasia. Si bien esta relación entre neoplasia y adenopatías epitrocleares se ha reflejado en la literatura^{2,6,107}, también se han descrito casos anecdóticos secundarios a patología benigna, como la artritis reumatoide¹⁰⁸, la tuberculosis^{109,110}, la sarcoidosis¹⁰⁷ o la enfermedad por arañazo de gato¹¹¹.

Con respecto al tamaño del ganglio biopsiado, se aprecia un aumento progresivo en la proporción de diagnósticos de malignidad a medida que éste aumenta, siendo más del doble en aquellos con un diámetro mayor de dos centímetros. Este riesgo aumentado permanece tras el análisis estadístico multivariable y coincide con lo publicado en otras series^{4,13}, si bien sus resultados no son del todo comparables con el presente estudio, por cuanto en estos trabajos no se separan los pacientes con patología maligna y benigna, sino entre los que requerirían biopsia y los que no, incluyéndose en el primer grupo además de los procesos neoplásicos aquellas otras enfermedades que precisarían un tratamiento específico, como la tuberculosis, la sarcoidosis o la enfermedad por arañazo de gato. Por otro lado, la serie de Slap *et al* únicamente incluye pacientes jóvenes (entre 9 y 25 años de edad), grupo etario en el que ya hemos visto que de forma fisiológica se pueden apreciar ganglios de mayor tamaño⁴.

No obstante, en los datos reflejados en las historias clínicas de los pacientes de la presente serie se aprecian en numerosas ocasiones importantes discrepancias entre las dimensiones descritas antes de la biopsia escisional y la medición exacta de la pieza quirúrgica. Son diversos los motivos que pueden explicar este hecho. Por un lado, el procesamiento de la muestra tras su exéresis puede hacer variar su tamaño *in vivo* al modificar su grado de hidratación, incluso cuando éste ha sido medido de forma precisa mediante técnicas de imagen como la ecografía o la TAC. Por otro lado, las mediciones realizadas durante la mera exploración física son con frecuencia aproximadas y pueden infraestimar las dimensiones reales del ganglio si éste se encuentra más en profundidad, dada su morfología tendente a la esfericidad, y en los informes quirúrgicos es frecuente que no se haga mención a las dimensiones

de la muestra resecada. Además, cuando el paciente presenta más de un ganglio patológico, el ganglio biopsiado puede no coincidir con el que se ha considerado como de mayor tamaño en las exploraciones físicas o radiológicas. Para tratar de homogeneizar este dato se ha optado por tener en cuenta exclusivamente el diámetro mayor (del mayor de los ganglios en caso de resecarse más de uno) medido macroscópicamente en el Departamento de Anatomía Patológica.

En lo que respecta al tiempo de evolución de los síntomas hasta la realización de la biopsia, aunque en el análisis multivariable de los datos no se aprecian diferencias significativas entre los casos con procesos benignos y malignos, el análisis univariable parece revelar un tiempo más prolongado en los sujetos con causas benignas, con una mediana de 90 días frente a los 70 días en el caso de un diagnóstico de neoplasia. Este hecho queda aún más patente cuando analizamos los casos de forma agrupada por intervalos de tiempo, apreciándose que el 82.6 % de los pacientes con patologías benignas presentaban un tiempo de evolución superior a los 6 meses, mientras que este porcentaje descendía hasta el 13.7 % en los casos con un proceso neoplásico. En este segundo grupo en la mayor proporción de casos (49.5 %) la biopsia se realizaba transcurridos entre uno y tres meses.

Estas cifras suponen una demora mayor hasta llegar al diagnóstico de neoplasia en comparación con la serie de Chau *et al*⁸⁵. Sin embargo, hay que tener en consideración que dicho estudio reflejaba la experiencia de una unidad monográfica para el diagnóstico de adenopatías en el Reino Unido. Los autores asumen en este caso tener una especial sensibilidad para la búsqueda de patología maligna derivada de los datos epidemiológicos de dicho país, donde se apreciaban cifras inferiores a otros entornos en cuanto a la supervivencia de los pacientes con cáncer, atribuido entre otros motivos al retraso en el diagnóstico. En el resto de las principales series de casos publicadas en la literatura únicamente se hace mención a esta variable en los trabajos de Fijten *et al* y Slap *et al*^{4,12}. En ambos se concluye que la duración de los síntomas no difiere significativamente en los pacientes con y sin patología maligna.

Podemos argumentar dos motivos fundamentales a la hora de explicar este menor tiempo hasta la biopsia en los pacientes con tumores. Por un lado, la progresión de la enfermedad podría hacer variar más rápidamente el tamaño o la consistencia de los ganglios, adelantando así la indicación de biopsiar en el transcurso del seguimiento del paciente. Por otro lado, las características epidemiológicas o clínicas de estos pacientes, unido a la experiencia del facultativo, en muchos casos harían reforzar la sospecha clínica de un proceso neoplásico y por tanto obligarían a no demorar el procedimiento y a evitar en lo posible otras pruebas complementarias o períodos de observación más prolongados.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que esta variable temporal está sujeta a muchos sesgos, por cuanto se empieza a contar desde el momento en el que el paciente percibe el ganglio o bien cuando manifiesta síntomas atribuibles al proceso adenopático, pudiendo existir ganglios patológicos desde tiempo antes. En este mismo sentido, resulta también verosímil comprobar en los datos de nuestra serie que el riesgo de presentar un tumor aumentaba cuando el ganglio patológico era detectado durante la exploración física del médico o mediante pruebas de imagen. En estos casos los pacientes consultarían por síntomas sistémicos que podrían asociarse a procesos tumorales en situación más avanzada.

Evolución en el tiempo

Ya hemos visto que el número total de biopsias ganglionares anuales ha ido aumentando de forma absoluta con el paso de los años, prácticamente duplicando la cifra desde el primer año al último del período de estudio, pero se ha mantenido estable si tenemos en cuenta el aumento paralelo de la actividad quirúrgica global en nuestra institución. Sin embargo, si analizamos por separado el grupo de pacientes de nacionalidad extranjera observamos que el número de biopsias casi se ha triplicado, suponiendo un aumento desde el 14.3 % de las biopsias del año 2007 hasta el 20.2 % en el año 2011. De modo similar ha sucedido en los pacientes con infección por VIH, que han progresado de un 10.2 % de los casos en 2007 hasta el 17.0 % en el año 2011.

Si tenemos en cuenta la evolución de los diagnósticos clínico-patológicos más frecuentes las diferencias son más sutiles. Parece apreciarse una ligera tendencia a aumentar la proporción de pacientes con tumores no linfomatosos y una estabilidad en cuanto a la tuberculosis ganglionar. Los casos de linfadenitis reactiva y de linfoma presentan un leve descenso en su proporción a lo largo del período de estudio.

No obstante, una vez más resulta necesario diferenciar dentro de los linfomas entre la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no-Hodgkin. Mientras los casos de linfoma de Hodgkin han ido disminuyendo en los últimos años en números absolutos, y en mayor magnitud si tenemos en cuenta el porcentaje con respecto al total de biopsias anuales, los casos con diagnóstico de linfoma no-Hodgkin han mostrado un aumento proporcional al aumento de la actividad quirúrgica.

El valor de la PAAF

En lo que concierne a la realización de estudios citológicos previos, en nuestra serie aproximadamente un tercio de los pacientes fueron sometidos a PAAF del ganglio, no proporcionando un diagnóstico definitivo en algo más de la mitad de los casos al definirse como “muestra insuficiente” o “no concluyente”. De entre las muestras citológicas consideradas como benignas, en una tercera parte la biopsia posterior reveló un proceso tumoral. La discrepancia entre la citología y la histología es explicada por algunos autores, entre otros motivos, por la infiltración parcial o parcheada del ganglio por parte de las células tumorales^{106,112,113}, aunque también puede deberse a que la punción se haga sobre un ganglio diferente al que finalmente es biopsiado o incluso que la muestra obtenida no proceda en absoluto del ganglio, como puede ocurrir cuando el procedimiento se realiza en la consulta ambulatoria sin la ayuda del ecógrafo. Debemos tener en cuenta además que la correcta valoración de las alteraciones citológicas depende en gran medida del grado de experiencia del patólogo. En cuanto a los distintos tipos de neoplasias, la precisión diagnóstica de esta técnica disminuye sobre todo en el caso de los

linfomas, especialmente en los de bajo grado, que en ocasiones son interpretados como procesos reactivos^{106,112}.

Todas estas circunstancias son de gran trascendencia clínica, por cuanto el objetivo primordial del estudio diagnóstico del paciente con adenopatías debería ser el despistaje de neoplasias. En este sentido, estos resultados implican que la PAAF no sería una técnica diagnóstica adecuada si hay una razonable sospecha de enfermedad tumoral. Por otro lado, aunque poco frecuente, se ha descrito como complicación la posible siembra de células tumorales en el trayecto de la punción¹¹⁴⁻¹¹⁷.

Otro argumento a favor de omitir estudios citológicos y proceder directamente a la biopsia reside en la necesidad de obtener muestras más voluminosas que permitan analizar la arquitectura tisular para poder tipificar adecuadamente los síndromes linfoproliferativos y que posibiliten además la realización de estudios moleculares y genéticos en otros tipos de tumores, todo lo cual es fundamental para establecer una óptima estrategia terapéutica¹¹⁸⁻¹²⁰. Excepción a esta proposición podrían ser los casos con antecedentes recientes de neoplasia en territorios de drenaje del ganglio afecto, en los que una citología muy sugerente de corresponder a la misma estirpe que el tumor original nos haría asumir la ocurrencia de una recidiva^{15,112}. Esto es especialmente aplicable al cáncer tiroideo¹. A pesar de las mejoras metodológicas de la técnica, incluyendo la variante de la citología capilar en la que no se efectúa presión negativa con la jeringa^{121,122}, y a la aplicación cada vez más extendida de técnicas moleculares como el estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo o el reordenamiento de genes, este procedimiento sigue teniendo limitaciones en cuanto a la adecuada y completa tipificación histológica de los tumores, especialmente de los linfomas^{112,123-129}.

Vemos además que los pacientes sometidos previamente a estudio citológico del ganglio mediante PAAF presentan en nuestra serie un mayor retraso hasta llegar a la biopsia. Esta demora se manifiesta sobre todo en los casos con un diagnóstico final de enfermedad tumoral, donde la mediana de tiempo aumenta en 20 días, acercándose al nivel de significación estadística.

Otra situación clínica en la que se acepta la realización previa o exclusiva de una PAAF es en aquellos pacientes en los que exista una sospecha alta de una infección tuberculosa, en los que la visión directa de formas bacilares o su posterior crecimiento en cultivo pueden conducir a un diagnóstico definitivo. Las revisiones más actuales sobre el tema abogan por esta práctica como de primera elección, de gran utilidad sobre todo en las áreas geográficas con una alta prevalencia de tuberculosis y con recursos humanos y materiales limitados que dificultan la realización de una intervención quirúrgica para el diagnóstico^{113,130,131}.

En el escenario opuesto se encuentran los dos pacientes de 39 (5.1 %) en los que el estudio citológico reveló una patología maligna y la biopsia mostró cambios reactivos. En la paciente en la que el diagnóstico final tras la biopsia fue una enfermedad de Kikuchi, esta discrepancia puede explicarse por los cambios morfológicos de las células descritos en estos procesos, que en ocasiones pueden confundirse con síndromes linfoproliferativos incluso en el estudio de las biopsias escisionales^{132,133}. En la otra paciente, sometida a exéresis de un carcinoma de vulva siete meses antes, la citología se describía, de manera inequívoca, como un carcinoma escamoso queratósico, mientras que la biopsia mostraba histiocitosis y fibrosis, con ausencia de signos de malignidad. En este caso la explicación más plausible es que el sometido a punción y el biopsiado fueran dos ganglios diferentes, dado que en una tomografía previa a la citología se describía un ganglio inguinal de aspecto patológico con unas dimensiones de unos 15 milímetros y el ganglio biopsiado presentaba un diámetro mayor de 7 milímetros. Aunque no se planteó una nueva biopsia, un posterior estudio de imagen dos meses después reveló afectación tumoral difusa que incluía la presencia de nódulos pulmonares y peritoneales.

Linfomas

En la presente serie el diagnóstico de linfoma supone alrededor de un tercio de los casos totales, de los cuales en torno a tres cuartas partes son linfomas no-Hodgkin. De éstos, los subtipos histológicos más frecuentemente

encontrados fueron el folicular (figura 44), el difuso B de células grandes (figura 45) y el linfoma linfocítico, contrapartida ganglionar de la leucemia linfática crónica. Con respecto al linfoma de Hodgkin (figuras 46 y 47), el subtipo más frecuente fue la esclerosis nodular. Aunque existe información epidemiológica limitada en el territorio español sobre este aspecto, los datos que se desprenden de trabajos en el ámbito internacional ofrecen una distribución similar en cuanto a los subtipos histológicos¹³⁴⁻¹³⁸, siendo algo menor la proporción de casos de linfoma de Hodgkin (en torno al 10 % de todos los linfomas)¹³⁹. Hay que tener en mente no obstante que en estas series globales se tienen en consideración los diagnósticos obtenidos mediante el estudio de muy diversas muestras (ganglios centrales, médula ósea, bazo, otras localizaciones extraganglionares...) mientras que en nuestra serie únicamente se tienen en cuenta los ganglios linfáticos periféricos. Este motivo puede explicar al menos en parte las diferencias en las frecuencias de los diferentes subtipos.

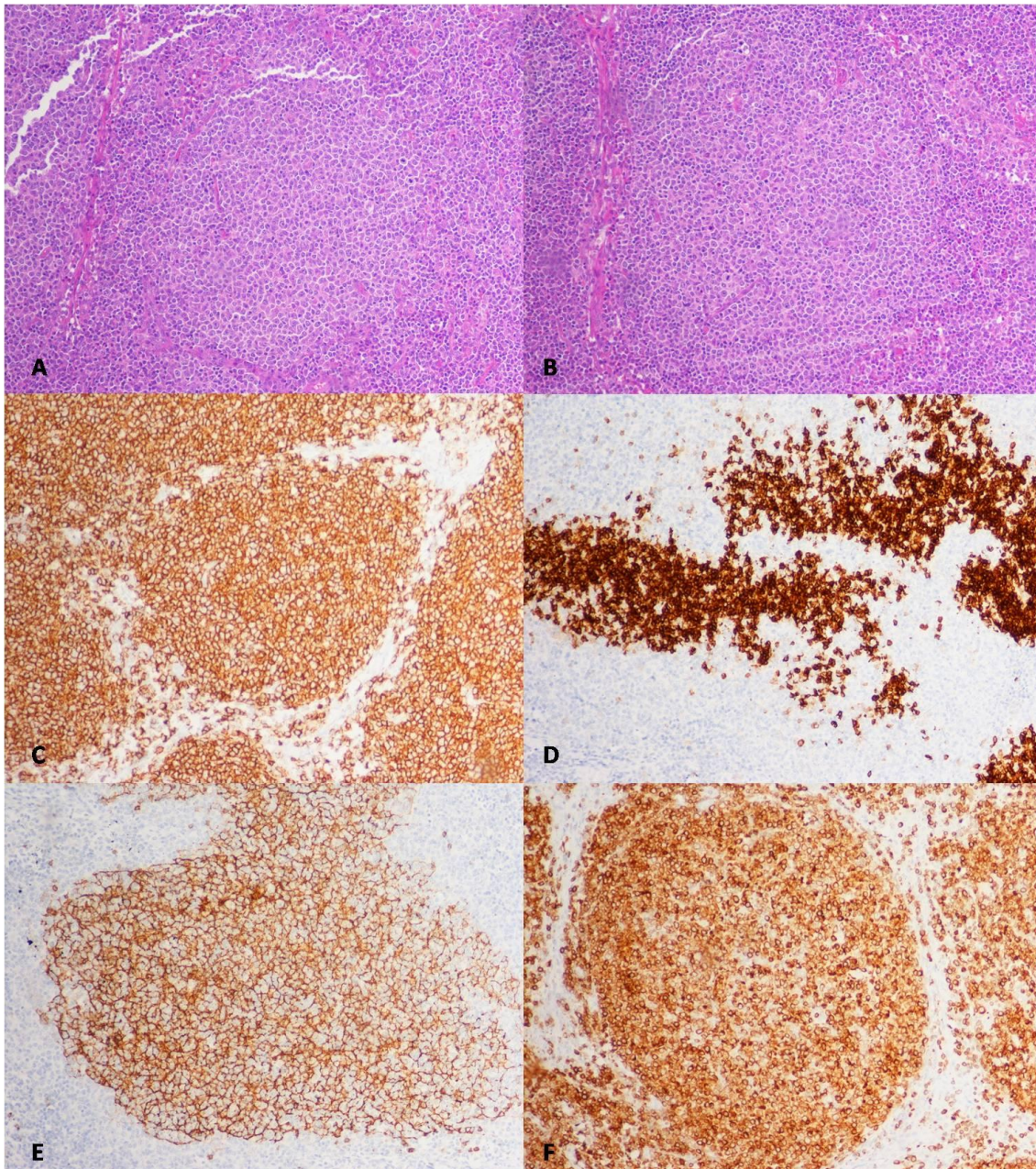


Figura 44. **Linfoma no-Hodgkin folicular**. Mujer de 54 años con antecedentes de tabaquismo y tuberculosis pulmonar tratada 20 años antes. Presenta lumbalgia de un año de evolución asociada a sudoración nocturna ocasional, sin fiebre ni pérdida ponderal. Se realiza ecografía abdominal y posteriormente TAC en otro centro, detectándose múltiples adenopatías retroperitoneales y mesentéricas. La exploración física revela adenopatías supraclaviculares izquierdas. El hemograma no muestra alteraciones significativas y los niveles de LDH en suero son de 1047 UI/l. La biopsia de un ganglio supraclavicular revela una distorsión arquitectural debida a una proliferación linfoide que se agrupa formando nódulos de diferente tamaño (A y B). La mayoría de las células son pequeñas, de núcleo ovoideo y hendido, con escaso nucléolo, alternando con otras redondeadas de citoplasma amplio y núcleo redondeado con nucleolo prominente. Se muestran las tinciones para Bcl2 (C), CD10 (D), CD23 (E) y CD20 (F).

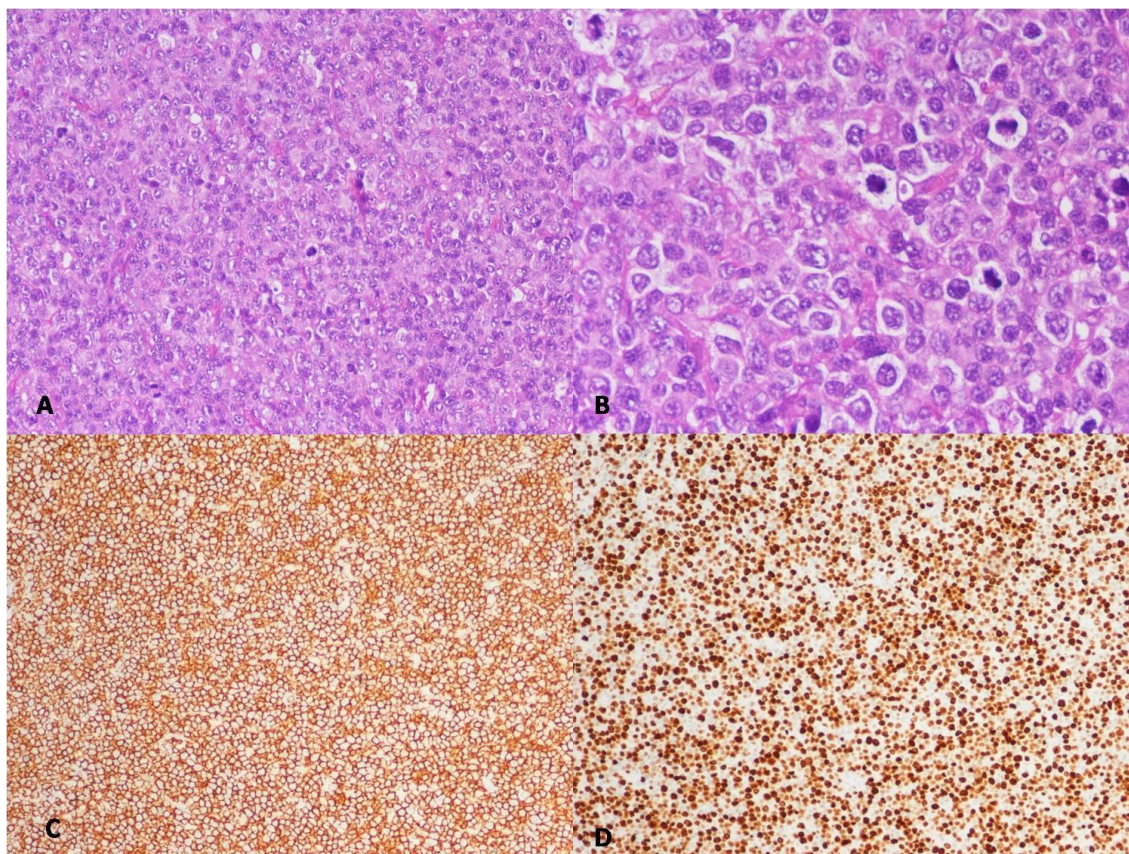


Figura 45. **Linfoma no-Hodgkin B difuso de células grandes.** Varón de 65 años que percibe en los últimos dos meses una tumoración laterocervical derecha no dolorosa, asociada a astenia, anorexia y pérdida ponderal de 5 Kg. Se realiza una exploración ORL completa que es normal. En los análisis destaca una proteína C reactiva muy elevada y unos niveles de LDH de 720 UI/l. Se realiza TAC que muestra adenopatías de aspecto patológico múltiples en región cervical de forma bilateral, sin afectación ganglionar a otros niveles. Se realiza PAAF de uno de los ganglios, observándose abundantes blastos linfoides, algunos de morfología inmunoblástica y centroblástica, entremezclados con linfocitos de aspecto reactivo, histiocitos y fibrosis. Con la sospecha de un linfoma de alto grado se realiza biopsia escisional para una completa tipificación histológica. En la misma se aprecia una distorsión arquitectural debida a una proliferación difusa de células grandes (A) con citoplasma amplio y núcleos grandes irregulares, a veces múltiples, con nucléolos eosinófilos prominentes (B). Se observan además abundantes áreas de necrosis intercelular. Las células tumorales presentan positividad para CD20 (C), BCL6 y CD10. No expresan BCL2 ni MUM1. Con tinción para Ki67 (D) se muestra un índice proliferativo del 95 %.

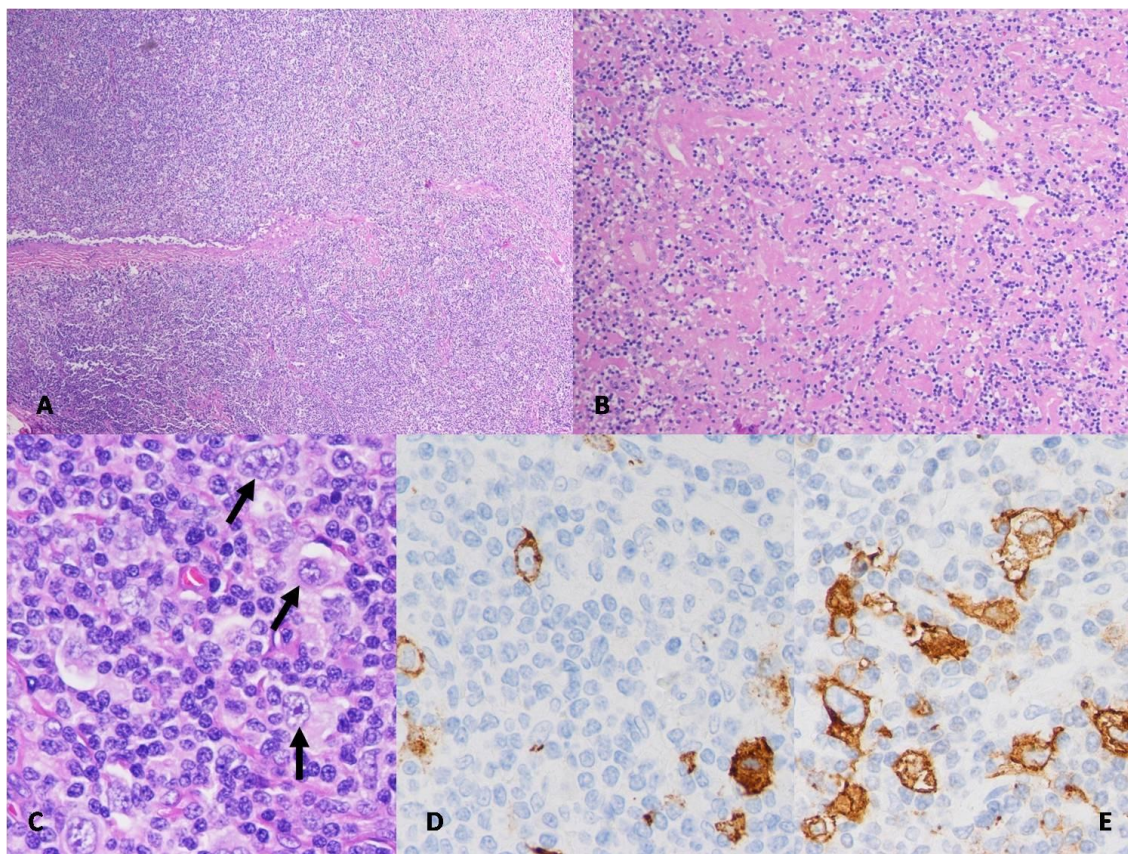


Figura 46. **Linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular.** Varón de 53 años con antecedentes de tuberculosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus. Consulta por haber notado en los últimos cuatro meses tumoraciones cervicales y supraclavicular izquierdas no dolorosas, sin fiebre, sudoración ni prurito y sin sintomatología en la esfera ORL. En los análisis destaca una velocidad de sedimentación elevada y una IgG monoclonal tipo kappa en escasa cuantía en suero. No se realiza determinación de LDH. El estudio citológico de una PAAF resulta no concluyente. En la biopsia de un ganglio cervical se observa una arquitectura borrada de modo total o subtotal por una proliferación linfoide de patrón difuso (A), con algunas áreas de hialinización estromal (B). Sobre un fondo de linfocitos de tamaño pequeño a mediano se observan células con aspecto de células lacunares, ocasionalmente de Hodgkin (C, flechas) y Reed-Sternberg algunas de ellas en mitosis o momificadas, con expresión de CD15 (D) y CD30 (E). Ocasionalmente se aprecian además células plasmáticas, alguna de ellas con inclusiones intranucleares de tipo Dutcher.

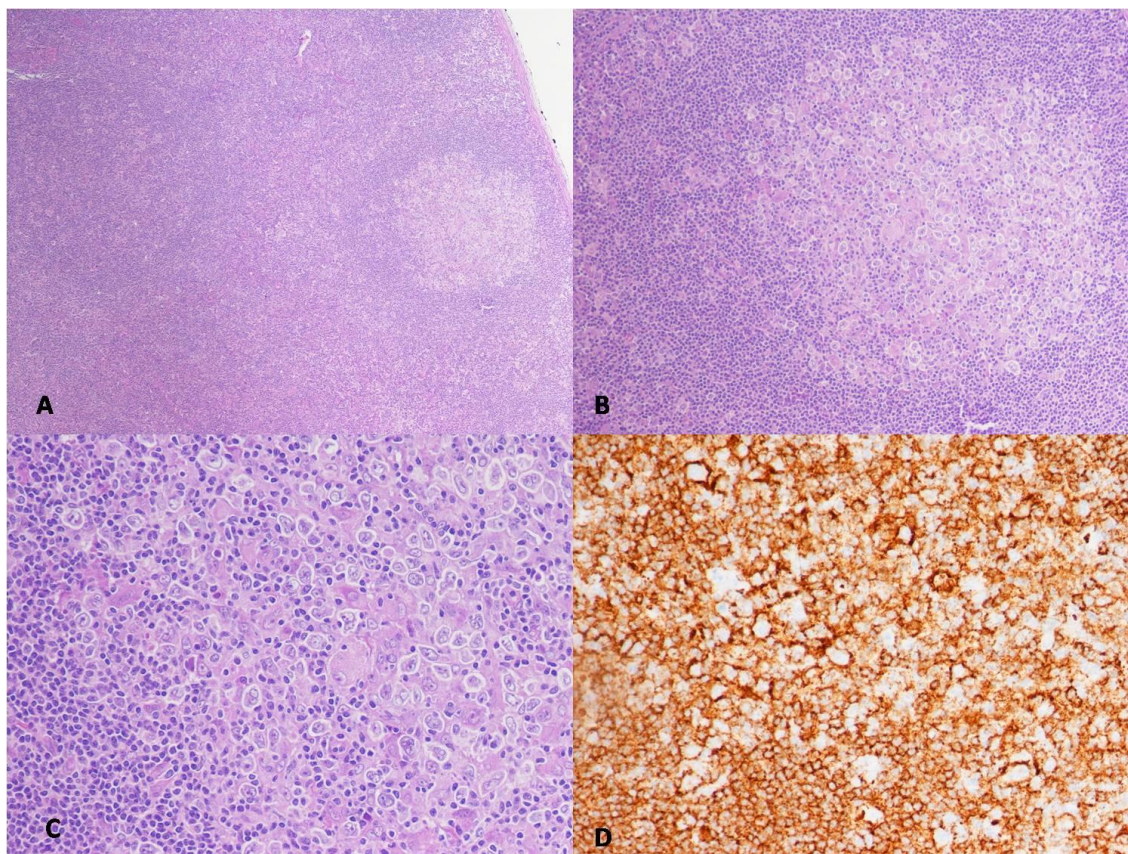


Figura 47. **Linfoma de Hodgkin, predominio linfocítico-nodular.** Mujer de 59 años con antecedente de carcinoma ductal infiltrante de mama sometido a mastectomía y tratamiento posterior con quimioterapia y tamoxifeno doce años antes. Consulta tras haber notado en los últimos dos meses tumoraciones inguinales derechas, no dolorosas y sin síntomas generales. El hemograma no presentaba alteraciones y los niveles de LDH eran normales. La biopsia ganglionar muestra una arquitectura distorsionada debido a una expansión nodular constituida por nódulos de diferente tamaño (A y B). En dichos nódulos se observan células grandes de citoplasma amplio y núcleo ovoideo grande, vesiculoso y claro, sin nucléolo (C). Dichas células son positivas para CD20 (D), PAX5, OCT2 y BCL6 y no expresan CD30, CD15 ni BCL2. Se observa que aparecen claramente rodeadas por rosetas de linfocitos pequeños CD3, CD4, y PD1-positivos. En algunas áreas, dichas células aparecen también en el espacio interfolicular, sin perder la corona de linfocitos T acompañantes.

El linfoma no-Hodgkin supuso globalmente en frecuencia el octavo tumor más frecuente en varones y el décimo en mujeres en el año 2008, aumentando aún más la incidencia entre los países desarrollados en comparación con los países en desarrollo^{140,141}. En las últimas décadas se ha visto además un marcado aumento en su incidencia¹³⁹, hecho solo en parte explicado por factores como la emergencia de la infección por el VIH o el creciente uso de tratamientos inmunosupresores en el seno de trasplantes o de enfermedades de carácter autoinmune. Como ya se ha mencionado anteriormente, este fenómeno se puede observar también en la evolución en el número de casos

de linfoma no-Hodgkin a lo largo de los años de nuestro estudio. La gran diversidad de subtipos histológicos y la consiguiente heterogeneidad en cuanto a posibles factores etiológicos y comportamientos clínicos limita en gran medida el poder extraer conclusiones generales como grupo único de tumores¹⁴². Existen incluso estudios en los que se ponen de manifiesto las diferencias inter-raciales dentro de un mismo país en cuanto a la distribución de los diversos subtipos de linfoma no-Hodgkin¹⁴³.

Comparando de forma general los casos de linfoma no-Hodgkin y de enfermedad de Hodgkin, vemos que estos últimos se presentan en pacientes más jóvenes, con un pico de incidencia en la cuarta década, mientras que la incidencia del linfoma no-Hodgkin va aumentando progresivamente con la edad. En nuestra serie no se evidencia por tanto la distribución bimodal de la enfermedad de Hodgkin descrita en otros trabajos¹⁴⁴⁻¹⁴⁸, perdiéndose en este caso el segundo pico de incidencia a partir de la sexta década de vida.

Con respecto al sexo, en nuestros pacientes la enfermedad de Hodgkin fue más frecuente en varones, con una proporción cercana al doble, y el linfoma no-Hodgkin ligeramente más frecuente en mujeres, contrariamente a lo descrito en otros estudios epidemiológicos en los que sistemáticamente se describe cierta predominancia del sexo masculino¹⁴⁹.

Cerca de la mitad de los diagnósticos histológicos se obtuvieron a partir de un ganglio cervical, si bien en un 55.8 % de los casos los pacientes mostraban una afectación ganglionar generalizada y en una proporción algo superior se detectaron adenopatías en territorios centrales. Llama la atención que los dos pacientes a los que se les biopsió un ganglio en el territorio epitroclear padecían linfoma. Como se ha mencionado previamente, esta asociación ya ha sido descrita con anterioridad en la literatura¹⁵⁰⁻¹⁵², aunque también se han notificado casos con afectación metastásica por otros tumores (fundamentalmente el melanoma^{153,154}) o en relación con patología infecciosa, como la enfermedad por arañazo de gato o la tuberculosis¹⁰⁹⁻¹¹¹. Incluso se han descrito como un indicador de actividad en las articulaciones de las manos en pacientes con artritis reumatoide¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ o como un marcador de infección temprana por VIH en áreas con alta prevalencia para dicha infección¹⁵⁵.

Desde el punto de vista del comportamiento clínico, menos de una tercera parte de los pacientes mostraban fiebre o síndrome constitucional y en aproximadamente uno de cada diez existía dolor en el ganglio. El promedio de tiempo entre la detección del ganglio y el diagnóstico histológico de linfoma se situó en los 3-4 meses. Sin embargo, vemos reflejada una vez más en el rango de este parámetro (entre cinco días y cerca de dos años) la gran heterogeneidad clínica en este grupo de tumores, puesta de manifiesto de manera especial en aquellos casos en los que a lo largo de los meses el tamaño de los ganglios afectos disminuía y aumentaba de modo fluctuante, fenómeno evidenciado fundamentalmente en el caso de la enfermedad de Hodgkin. En este sentido, algunos de los rasgos clínicos presentes en los pacientes con enfermedad de Hodgkin (como son la edad media al diagnóstico, el tiempo de evolución o la fluctuación de tamaño en el tiempo), los sitúan más próximos a los casos con patología benigna, mientras que el comportamiento clínico de los linfomas no-Hodgkin se asemeja más en líneas generales a los procesos neoplásicos de otras estirpes.

Tuberculosis ganglionar

La tuberculosis sigue representando uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2011, último año del período del presente estudio, se contabilizaron globalmente 8.7 millones de nuevos casos y 1.4 millones de muertes por esta enfermedad¹⁵⁶. Sin embargo es necesario analizar estos datos de forma estratificada, por cuanto la incidencia difiere notablemente entre regiones con alta endemia como África subsahariana, India, Asia Central, algunas zonas de Europa del Este, el Sudeste asiático y Micronesia^{157,158}, frente a regiones del mundo occidental. Por otra parte, la aparición de nuevos casos de enfermedad tuberculosa se ha visto condicionada notablemente en las últimas décadas por la pandemia del VIH, especialmente en aquellas regiones del planeta con mayor dificultad económica y logística para proporcionar un adecuado tratamiento antirretroviral^{157,158}. En la presente serie, una cuarta parte de los pacientes tenían infección por el VIH.

En los países más desarrollados la tendencia en los últimos años ha sido a la disminución, o al menos la estabilización, de la incidencia, con un aumento significativo de los casos detectados en la población procedente de otras áreas geográficas con alta prevalencia^{156,159-163}. En el contexto del territorio español también se describe este fenómeno, tanto en la población general como en los casos pediátricos^{164,165}. Sin embargo, la proporción de casos en extranjeros varía sustancialmente en función de las áreas geográficas cubiertas en las diferentes series publicadas. Mientras en Barcelona o la Comunidad de Madrid la población extranjera aporta en torno a un 35 % de los casos, en un estudio en Las Palmas no llega al 5 % y en áreas muy localizadas como El Ejido se acerca al 80 %¹⁶⁴.

La tuberculosis ganglionar, también denominada linfadenitis tuberculosa o escrófula, se considera en la mayoría de los estudios la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar^{157,159}, siendo aún más prevalente en áreas geográficas endémicas para la enfermedad¹³¹, donde la tuberculosis es la principal entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del paciente con linfadenopatía. En las series procedentes de áreas no endémicas una considerable proporción de casos se detectan en sujetos procedentes de zonas endémicas, especialmente del sudeste asiático e India^{130,166}. Este dato concuerda con los resultados de nuestra serie, en la que algo más de la mitad de los casos ocurrieron en extranjeros y en la que la tuberculosis supuso el segundo diagnóstico más frecuente en la población extranjera. Este hecho parece aún más relevante en asiáticos, que presentaban tuberculosis ganglionar en el 78 % de los pacientes biopsiados.

Existe cierta controversia en la literatura en relación a si la tuberculosis ganglionar es producto de la reactivación de una infección latente o bien se trata de una infección primaria, especialmente en el caso del territorio cervical con puerta de entrada a partir del tejido linfático de la oro y nasofaringe^{130,131}. En años recientes se ha llegado incluso a postular un interesante replanteamiento fisiopatológico con respecto a la tuberculosis, donde el sistema linfático, y los ganglios particularmente, jugarían un papel central como reservorio y vía de diseminación de la enfermedad y los pulmones actuarían como puertas de entrada y salida del organismo¹⁶⁷. Esto explicaría la ausencia

de alteraciones pulmonares en muchos casos de enfermedad tuberculosa y obligaría a su reclasificación en afectación intratorácica o extratorácica, en contraposición con el actual concepto de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En este nuevo escenario o “teoría linfocéntrica”, la frontera entre una afectación local o diseminada se situaría en la desembocadura de los conductos linfáticos torácicos en las venas subclavias, con el paso de microorganismos a la circulación sanguínea.

Se considera un diagnóstico definitivo de tuberculosis ganglionar solo cuando en las muestras cultivadas del ganglio se obtiene crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* o cuando se detecta material genético de dicha especie mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR^{130,166}. La presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes en la muestra no permite diferenciar el microorganismo de otras especies de micobacterias. No obstante, el tiempo hasta obtener el resultado del cultivo puede suponer una demora excesiva con efecto negativo sobre la evolución clínica del paciente y las técnicas moleculares no siempre están disponibles en la práctica clínica rutinaria, especialmente en países con alta prevalencia para la enfermedad y escasos recursos. Por estos motivos, en muchas ocasiones se inicia un tratamiento antituberculoso ante la presencia de hallazgos citológicos o histológicos sugestivos, como son la existencia de granulomas o de células gigantes multinucleadas (células de Langerhans) en el seno de una necrosis caseosa extensa (figura 48).

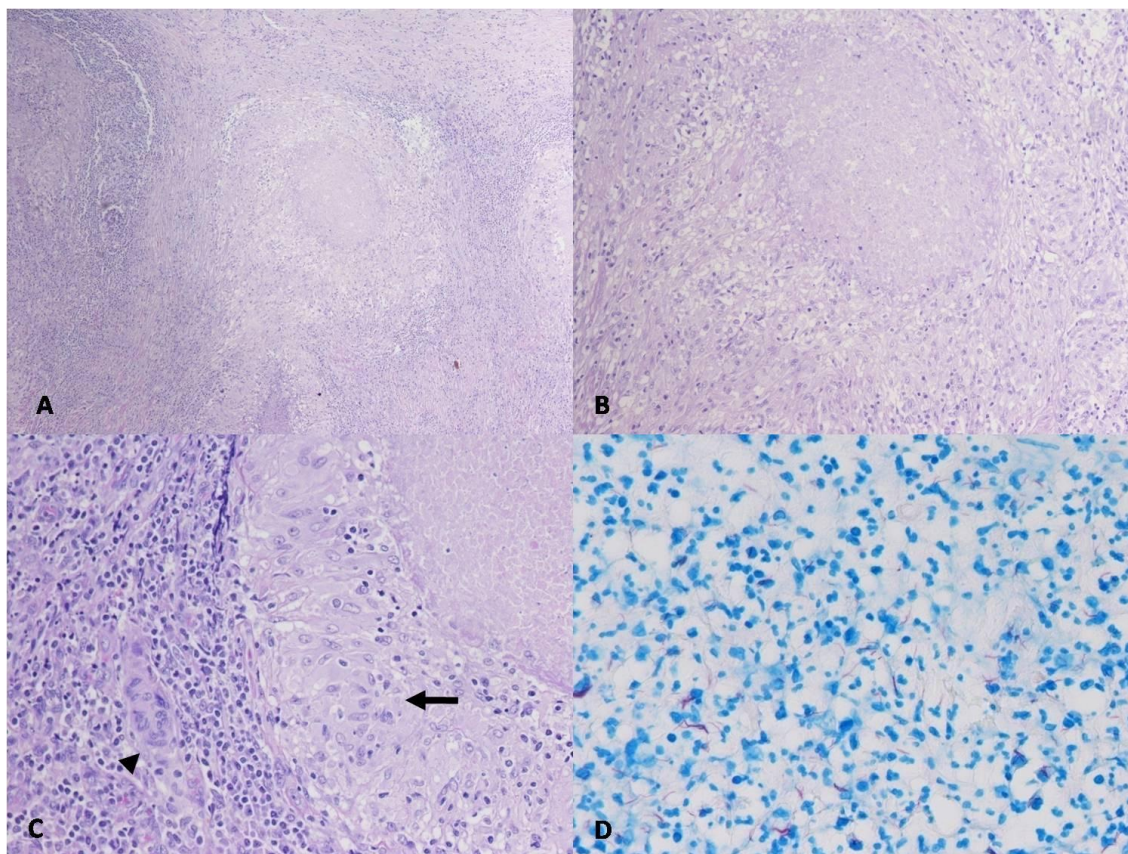


Figura 48. **Tuberculosis ganglionar.** Varón de 39 años con infección por VIH conocida desde cinco años antes, sin tratamiento antirretroviral desde entonces por voluntad propia. Consultó por un cuadro de tres semanas de fiebre, tos seca y aparición de una tumoración inguinal izquierda dolorosa. A la exploración no se apreciaban adenopatías a otros niveles accesibles. La prueba de Mantoux fue negativa y en los análisis presentaba un recuento de linfocitos CD4⁺ de 35 por microlitro y una carga viral de 28442 copias por mililitro de RNA de VIH-1. Se realizó TAC toracoabdominal que descubrió múltiples adenopatías retroperitoneales y en cadenas ilíacas y múltiples lesiones hipodensas en bazo, sin alteraciones en el parénquima pulmonar. Con la sospecha de linfoma se realizó biopsia del ganglio inguinal, que reveló un parénquima ganglionar con un proceso inflamatorio crónico granulomatoso necrotizante que borraba la arquitectura del ganglio (A y B). En el panel C se observan células epitelioides (flecha) y células gigantes multinucleadas (cabeza de flecha) y en el panel D la presencia de estructuras bacilares sugestivas de BAAR mediante la tinción de Ziehl-Neelsen. En el cultivo microbiológico de una muestra de la biopsia se aisló *Mycobacterium tuberculosis*.

En nuestra serie se han considerado como diagnósticos clínico-patológicos de tuberculosis ganglionar aquellos casos en los que al menos existían rasgos histológicos sugestivos y se instauró un tratamiento antituberculoso. En cerca de dos terceras partes de los pacientes se llegó a la biopsia sin la realización de PAAF previa y de los 13 casos en los que sí se realizó estudio citológico con anterioridad solamente en uno se envió parte de la muestra para cultivo microbiológico.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, los resultados de la presente serie concuerdan en general con lo descrito en la literatura^{130,131,166} en cuanto a la presencia de afectación ganglionar predominantemente en un único territorio (78.8 %), más frecuente en la región cervical (51.5 %) (figuras 49 y 50), que no suele producir dolor local (9.1 %) y se asocia con poca frecuencia a síntomas sistémicos (Fiebre en el 30.3 % y síndrome constitucional en el 18.2 %). También hay coincidencia con la literatura en que estos síntomas sistémicos y la clínica dolorosa parecen ser más frecuentes en los pacientes con infección por VIH (62.5 % frente al 20 % para la fiebre, 37.5 % frente al 12 % para el síndrome constitucional y 12.5 % frente al 8 % para el dolor). En cuanto al tiempo de evolución desde la aparición de las adenopatías hasta la biopsia, aunque el promedio se sitúa en siete meses, hay una amplia variación entre pacientes, oscilando entre dos semanas y más de tres años. La media de edad de los pacientes, cerca de los 40 años, también coincide con la referida en series recientes¹³⁰. Sin embargo no hemos observado la predominancia por el sexo femenino descrita en la literatura¹³⁰, siendo la prevalencia similar en ambos sexos.



Figura 49. Paciente con afectación cervical por tuberculosis ganglionar. Cortesía del Dr. Fernández Guerrero.

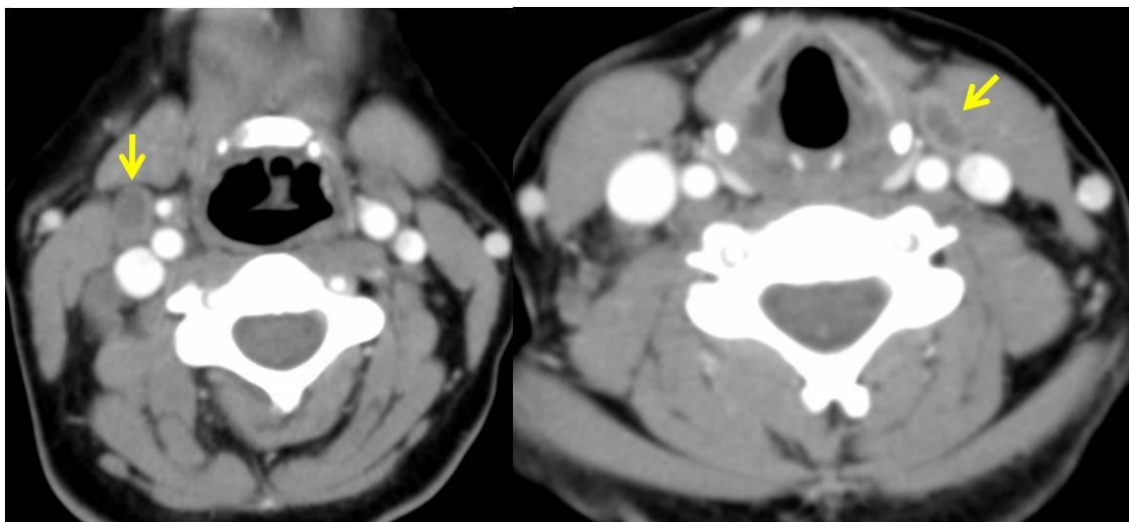


Figura 50. Tuberculosis ganglionar con afectación cervical. En las imágenes de TAC se aprecian ganglios aumentados de tamaño con centro hipodenso en relación con necrosis (flechas).

A la mayoría de los pacientes con tuberculosis ganglionar se les realizó radiografía simple de tórax, encontrándose signos sugestivos de tuberculosis pulmonar en alrededor de la quinta parte de ellos. En otras series este porcentaje se sitúa cercano al 40-50 %, siendo aún más frecuente en los infectados por el VIH¹³⁰. Sin embargo, las alteraciones pulmonares pueden ser sutiles y pasar desapercibidas en la radiología simple, como queda reflejado en dos pacientes con rasgos sugestivos en la tomografía axial computerizada y cuyas radiografías simples fueron informadas como normales. En cualquier caso, la frecuente presencia de estudios de imagen torácicos normales en estos pacientes conduce a que no se pueda descartar la linfadenitis tuberculosa en virtud de un estudio radiológico sin alteraciones.

Los rasgos histopatológicos sospechosos de tuberculosis fueron reforzados por la presencia de estructuras bacilares en aproximadamente la mitad de los casos. Esta cifra es algo superior a la reflejada en otras series, en las que la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en las biopsias oscila entre el 5 % y el 38 %^{166,168-170}. Por otro lado, a pesar de que en cerca de la mitad de los casos se emitió un diagnóstico de presunción de linfadenitis tuberculosa previo a la realización de la biopsia, proporción superior comparado con el global de la serie, únicamente en 12 de los 33 pacientes se enviaron fragmentos del ganglio para cultivo en medios para *Mycobacterium* (siendo dicho cultivo positivo en el 25 % de estos casos). De igual modo, se

solicitó una prueba de intradermorreacción (Mantoux) en 13 casos y un Quantiferon en 5, siendo positivas en el 84.6 % y 80 % respectivamente, porcentajes éstos similares a los registrados en otras series¹³⁰.

Globalmente, en nuestra serie alrededor de uno de cada diez pacientes sometidos a biopsia ganglionar son diagnosticados de tuberculosis ganglionar. Este dato no puede interpretarse como la incidencia real de esta forma de enfermedad tuberculosa, puesto que en otros pacientes, no tenidos en cuenta en esta revisión, se llega al diagnóstico mediante estudios citológicos exclusivamente o tras la biopsia de adenopatías en territorios centrales o incluso a partir de muestras de origen respiratorio o de otros órganos o tejidos. De hecho, se aconseja comenzar la investigación con la realización de PAAF (figura 51) y reservar la biopsia para aquellos casos en los que ésta no sea diagnóstica, especialmente en áreas endémicas, donde esta técnica ofrece mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad y requiere una menor dotación de recursos humanos y técnicos^{130,131,157}. En este sentido, se han estudiado técnicas específicas como la autofluorescencia, aplicables a las muestras citológicas para aumentar su precisión diagnóstica en áreas endémicas^{171,172}.

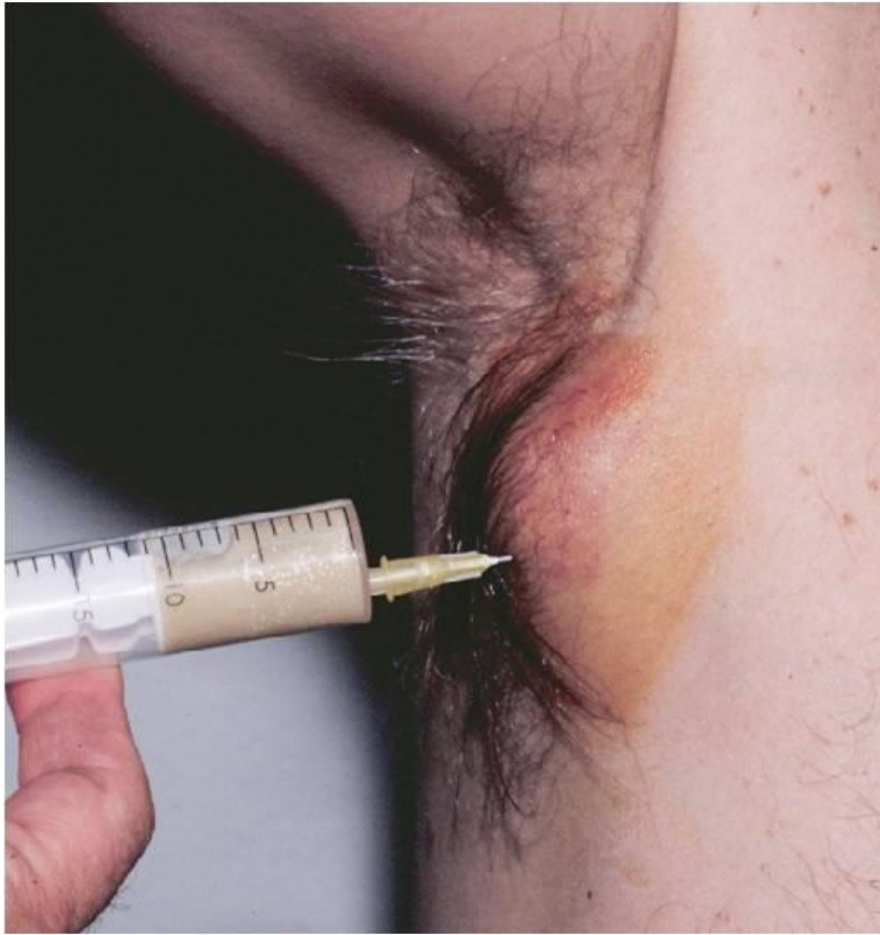


Figura 51. PAAF de adenopatía axilar en paciente con tuberculosis. Se obtiene material purulento de aspecto caseoso. Cortesía del Dr. Fernández Guerrero.

Una circunstancia llamativa reseñada en otros trabajos, es la asociación de la diabetes mellitus con un menor riesgo de padecer tuberculosis ganglionar, al contrario de lo observado para la tuberculosis pulmonar^{130,166,173}. No resulta fácil encontrar una relación causa-efecto plausible para este fenómeno, y probablemente sea debido más bien a las características epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis ganglionar. En nuestra serie, por ejemplo, un solo paciente tenía antecedentes de diabetes mellitus, lo que limita la posibilidad de obtener significación estadística para esta variable. Por otro lado, la población con diagnóstico de tuberculosis ganglionar tiene una edad media inferior al total de la serie y la proporción de pacientes extranjeros también es mayor, población ésta que por su parte tiene una baja prevalencia de diabetes mellitus (3.2 % en nuestra serie). Por todo ello no parece razonable establecer un verdadero efecto protector de la diabetes mellitus frente a la tuberculosis ganglionar.

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Desde que de forma casi simultánea en 1972 Kikuchi y Fujimoto *et al* describieron esta entidad^{174,175}, conocida también como linfadenitis histiocitaria necrotizante, han sido numerosos los casos descritos a nivel mundial, a pesar de lo cual ciertos aspectos sobre su etiopatogenia permanecen aún oscuros. Se trata de un trastorno inflamatorio, benigno y autolimitado que se caracteriza por la presencia de fiebre y adenopatías regionales, predominantemente en la región cervical¹³². Aunque se considera una enfermedad de distribución mundial, parece ser mayor su incidencia en los países asiáticos. Este hecho se ha relacionado por algunos autores con la mayor prevalencia en estas regiones de algunos genes HLA de clase II, como el DPA1*01 y el DPB1*0202, cuya incidencia es significativamente mayor en pacientes portadores de esta enfermedad¹⁷⁶. Se ha especulado sobre un proceso autoinmune o bien una infección viral como principales responsables de su etiopatogenia, aunque no se dispone aún de evidencia claramente concluyente al respecto¹³².

Se ha tratado de establecer una relación entre esta entidad y el lupus eritematoso sistémico, llegando a postular algunos autores que se trataría de dos formas clínicas dentro de un mismo espectro¹⁷⁷. Argumentos a favor de esta relación serían la descripción en ambos casos de biopsias ganglionares con rasgos histológicos indistinguibles entre sí¹⁷⁸, el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi en pacientes con diagnóstico previo de lupus y el desarrollo de un lupus eritematoso sistémico con posterioridad al diagnóstico de una enfermedad de Kikuchi. En una revisión de Kucukardali *et al* de 244 pacientes procedentes de diferentes áreas geográficas se describe una asociación con el lupus en 32 de los casos (13.1 %)¹⁷⁹. Por este motivo algunos autores abogan por un seguimiento estrecho de los pacientes con enfermedad de Kikuchi y la determinación periódica de anticuerpos antinucleares¹⁸⁰⁻¹⁸².

De acuerdo con lo descrito en la literatura, la enfermedad suele tener un curso subagudo y una mayor predilección, según la mayoría de estudios, por el sexo femenino. El territorio ganglionar más frecuentemente afectado es el cervical (figura 52) y los ganglios suelen ser dolorosos. Puede acompañarse de síndrome constitucional, síntomas de vías respiratorias superiores, sudoración

nocturna y náuseas. Ocasionalmente presentan lesiones cutáneas acompañantes. Los resultados de laboratorio son inespecíficos, describiéndose en diversas proporciones según las series la presencia fundamentalmente de leucopenia, anemia y elevación de los niveles séricos de LDH y transaminasas. En la gran mayoría de los pacientes el curso es autolimitado, con una duración entre uno y tres meses, por lo que el tratamiento suele ser sintomático.



Figura 52. Imagen clínica y radiológica (TAC) de una enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

Los principales rasgos histológicos incluyen la presencia, de forma irregular, de necrosis coagulativa en el área paracortical con abundantes restos de cariorrexis que distorsionan la arquitectura del ganglio, diferentes tipos de histiocitos en número abundante en los márgenes de las áreas necróticas, ausencia de neutrófilos y células plasmáticas en un número reducido o incluso ausentes^{132,133} (Figura 53).

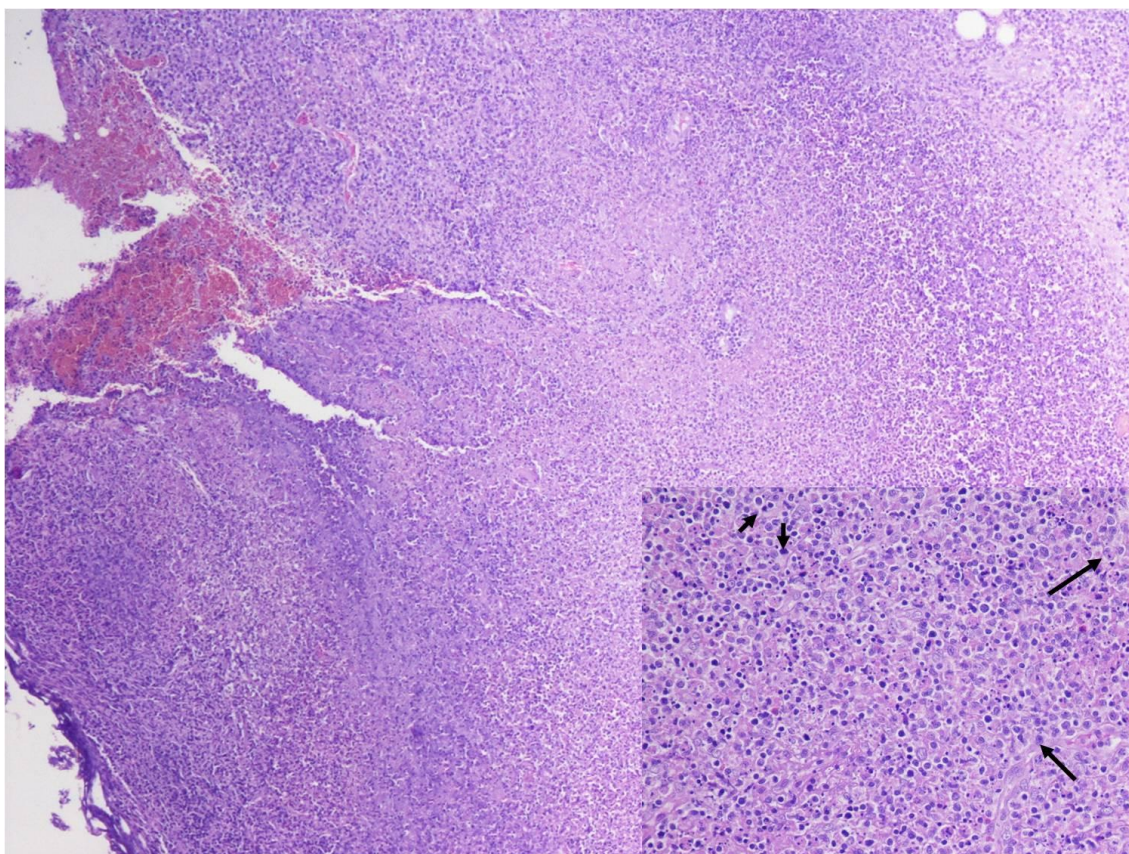


Figura 53. **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.** Mujer de 18 años sin antecedentes de interés que consulta por fiebre alta de dos meses de evolución asociada a la aparición de una tumoración submandibular dolorosa. Al inicio del cuadro se prescribe tratamiento con amoxicilina, sin mejoría clínica. Ante la persistencia del cuadro febril ingresa para estudio. A la exploración se palpa una adenopatía submandibular de unos 3.5 cm de diámetro mayor, realizándose TAC cervicotorácico que revela ganglios patológicos cervicales bilaterales, paratraqueales derechos y axilares izquierdos. En los análisis destaca una leucopenia leve y unos niveles de LDH de 2205 UI/l. Se realiza PAAF que es informada como “muestra insuficiente”. La biopsia del ganglio submandibular muestra una extensa sustitución de su arquitectura por una proliferación de células de tamaño grande y hábito histiocitario (flechas largas) con amplios fenómenos de necrosis que se entremezclan con linfocitos pequeños de aspecto maduro (flechas cortas) que en áreas sobrepasan la cápsula e infiltran el tejido adiposo adyacente. Con las tinciones de Ziehl-Neelsen, Grocott, PAS y Giemsa no se detectan microorganismos.

Los cinco casos encontrados en la presente serie se produjeron en mujeres, siendo una de ellas de origen ecuatoriano y raza negra y el resto de origen español, en contraste con la predominancia asiática descrita en la literatura. En cuanto a las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad sí existía concordancia con lo previamente publicado. Desde el punto de vista analítico solamente en un caso se observó leucopenia y en los dos casos con anemia la concentración de hemoglobina no descendió de los 10 g/dl. También en consonancia con lo publicado en cuanto a la dificultad para distinguir esta

entidad de los síndromes linfoproliferativos, en una de las pacientes se emitió un diagnóstico citológico previo de linfoma. A pesar de que algunos trabajos muestran un alto grado de precisión diagnóstica de los estudios citológicos tras la realización de PAAF para esta entidad¹⁸³, otros sin embargo revelan una alta tasa de resultados falsos negativos y falsos positivos^{184,185}. Dado que además es importante establecer un correcto diagnóstico diferencial con los tumores linfomatosos, parece aconsejable el optar directamente por la biopsia escisional^{132,133}.

Con respecto al potencial desarrollo de un lupus en estos casos, en ninguna de las cuatro pacientes de nuestra serie a las que se les determinaron los anticuerpos antinucleares se encontró un resultado positivo, ni al diagnóstico ni durante el seguimiento. Independientemente del pequeño tamaño de nuestra muestra, resulta razonable el proponer una estrategia más coste-efectiva en este sentido, consistente en realizar seguimientos clínicos periódicos en estos pacientes y solicitar determinación de autoanticuerpos únicamente en aquellos con sintomatología u otras alteraciones analíticas (citopenias, insuficiencia renal...) que eleven la sospecha de un lupus eritematoso sistémico, más aún cuando la aparición aislada de anticuerpos antinucleares no conduciría por sí sola al diagnóstico de la enfermedad ni obligaría a instaurar ningún tratamiento específico.

Linfadenitis toxoplásmica

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado cuyos huéspedes definitivos son los felinos. El ser humano, como huésped intermediario, adquiere habitualmente la infección al ingerir carne infectada con formas quísticas tisulares o agua o alimentos contaminados con los ovoquistes esporulados expulsados con las heces de las especies felinas. Otros mecanismos de adquisición de la infección menos frecuentes son a través de órganos sólidos transplantados o por vía vertical mediante el paso transplacentario de taquizoitos durante el proceso de diseminación que tiene lugar cuando la mujer gestante sufre una primoinfección¹⁸⁶.

Se estima que en torno a un 25-30 % de la población mundial está infectada por este parásito¹⁸⁷, con amplias variaciones en función de las distintas áreas geográficas analizadas¹⁸⁸. El sur de Europa se considera un área de prevalencia intermedia (30-50 %), con un aumento significativo de la misma asociado fundamentalmente a zonas con clima cálido y húmedo.

Cuando los mecanismos de inmunidad celular y humoral están íntegros normalmente se consigue un buen control de la infección¹⁸⁹, por lo que más del 80 % de las primoinfecciones en sujetos inmunocompetentes cursan de forma asintomática, presentando el resto manifestaciones inespecíficas como fiebre, mialgias, astenia y adenopatías de localización predominantemente cervical, que en muchos casos suponen el único signo de enfermedad. El cuadro puede acompañarse de alteraciones analíticas compatibles con un síndrome mononucleósico. Más graves son las manifestaciones en el contexto de la toxoplasmosis congénita y excepcionalmente en algunos casos relacionados con cepas con genotipos atípicos en sujetos inmunocompetentes, produciendo sobre todo afectación oftalmológica severa¹⁸⁶. Independientemente de las manifestaciones agudas, las formas quísticas (bradizoitos) pueden permanecer de por vida en el sujeto infectado, especialmente en los tejidos cerebral y muscular, con el riesgo de reactivación en situaciones de inmunodeficiencia.

La afectación ganglionar produce alteraciones histológicas características (figura 54), aunque no patognomónicas, entre las que se incluyen la hiperplasia folicular reactiva acompañada de acúmulos irregulares de histiocitos epitelioides (microgranulomas) que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, así como la distensión focal de los senos por parte de células monocitoides^{190,191}. Cuando todos estos rasgos están presentes, pueden ser suficientes para establecer el diagnóstico en el contexto clínico adecuado.

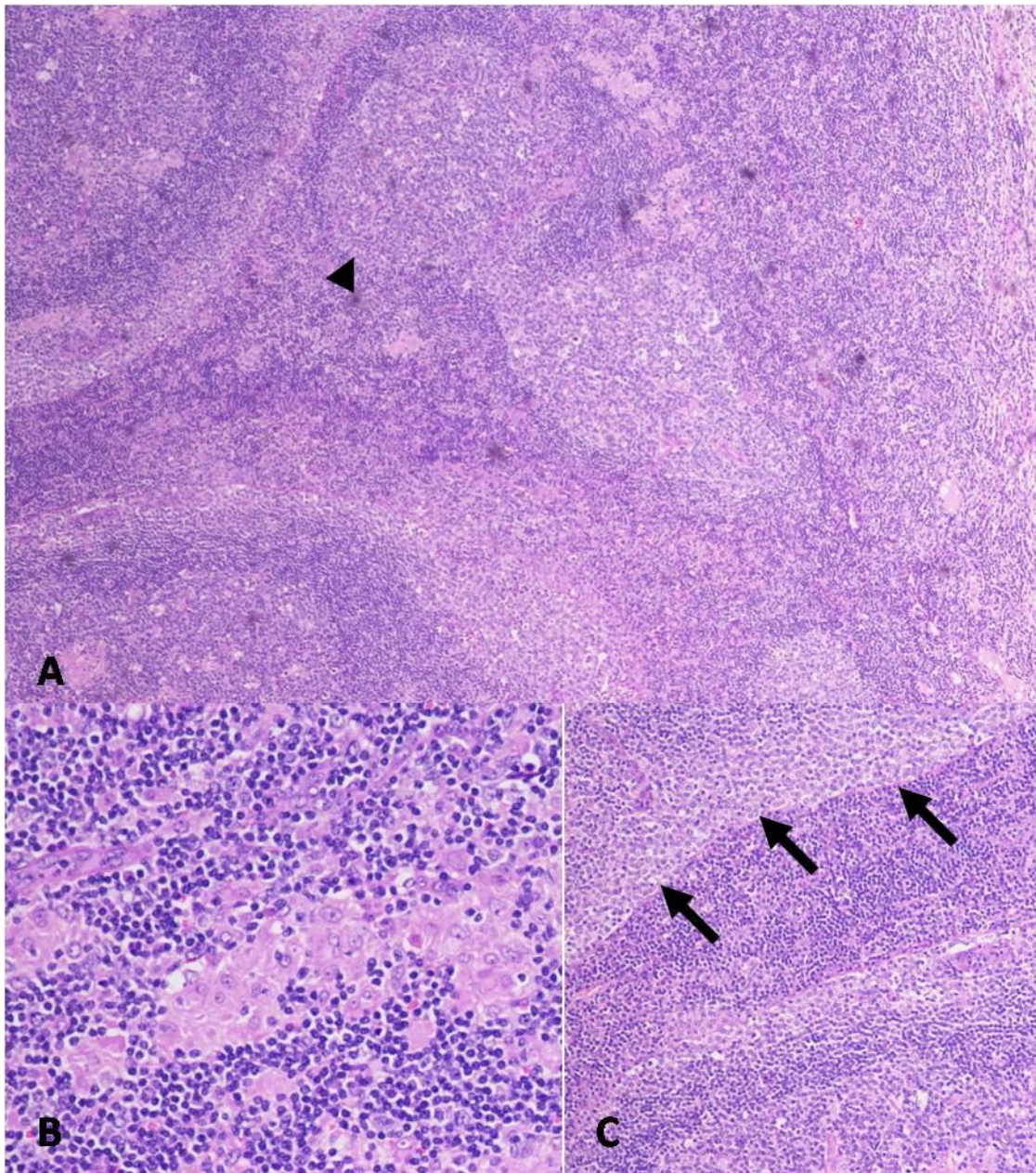


Figura 54. **Linfadenitis toxoplásmica**. Mujer de 55 años que acude a consulta de Cirugía General remitida por su médico de Atención Primaria por la aparición reciente de una tumoración laterocervical derecha de unos 2 cm de diámetro, no dolorosa y sin otros síntomas asociados. Se realiza PAAF guiada por ecografía cuyo estudio citológico muestra una proliferación linfoide polimorfa, sin poder distinguir entre un origen reactivo o un síndrome linfoproliferativo. La biopsia ganglionar muestra signos de hiperplasia cortical y paracortical (A) con frecuentes folículos linfoides (cabeza de flecha) que conservan la arquitectura. Se observan además microgranulomas epitelioides no necrotizantes (B) con signos de extensión a los centros claros foliculares y áreas de expansión de tipo B monocitoide (C, flechas).

En la mayor parte de los casos, sin embargo, el diagnóstico se apoya en parámetros serológicos sin tener que recurrir a la biopsia ganglionar, mediante la detección de anticuerpos del tipo IgM. En algunos individuos estos

anticuerpos se mantienen detectables más de 12 meses, por lo que en ocasiones, y especialmente en el estudio del estado serológico de las mujeres gestantes, es necesario complementar con otras técnicas para confirmar la existencia de una infección aguda, como son el índice de avidéz de la IgG o los tests de aglutinación diferencial^{186,190,192}.

De los siete casos con rasgos histológicos sugestivos encontrados en la presente serie únicamente en uno se realizó adicionalmente una confirmación serológica. Por otro lado, de los 93 casos con cambios inflamatorios inespecíficos solo en nueve de ellos se realizó determinación de anticuerpos específicos de tipo IgM. Esto unido a la considerable prevalencia de la infección en nuestro entorno hace pensar en un posible infradiagnóstico en aquellas biopsias que no reunieran todos los rasgos histológicos típicos.

Un hallazgo interesante entre los siete casos fue la edad de adquisición de la infección, con un promedio cercano a los 40 años y únicamente dos sujetos menores de 20 años. Estos datos difieren de lo publicado en otra serie española¹⁹³ o en la de Alavi *et al*¹⁹⁴, donde la mayoría de los pacientes tenían menos de 20 años, asemejándose más a otros estudios como los de McCabe *et al*¹⁹⁵ o Durlach *et al*¹⁹⁶. Aparte de las condiciones climáticas ya mencionadas, se postula que cuanto mayor es el nivel socioeconómico de una población más tardíamente se adquiere la infección. En este fenómeno participarían múltiples factores, como son la depuración de las aguas para consumo humano, la mejora de las condiciones higiénicas y de las técnicas ganaderas, el consumo de carnes congeladas o el uso de productos esterilizados para la alimentación de los gatos domésticos¹⁸⁶.

De acuerdo con lo recomendado en la literatura para el sujeto inmunocompetente¹⁸⁷, ningún paciente con sospecha clínico-patológica de linfadenitis toxoplásmica recibió tratamiento específico. Algún estudio ha mostrado el beneficio de administrar Cotrimoxazol para reducir el tiempo de persistencia de las adenopatías y de los resultados serológicos positivos¹⁹⁴. En cualquier caso, el estudio concluye que la levedad de los síntomas y la escasa repercusión clínica de la infección deja como única “indicación” de tratamiento

la ansiedad y la presión por parte de los pacientes y sobre todo sus familiares, dado que la mayoría de los casos se daban en menores de edad.

Linfadenitis reactiva inespecífica

La constante exposición a estímulos antigénicos microbianos y de otra naturaleza, que acceden al organismo por diversas vías, determina que en condiciones fisiológicas de inmunocompetencia, sea frecuente que en muchas personas algunos de sus ganglios linfáticos presenten algún grado de reactividad, hiperplasia o proliferación celular. Este hecho explica además por qué el número de biopsias con resultado de “ganglio normal” es tan escaso. Aunque dicha respuesta no se limite a un único compartimento o zona anatómica ganglionar, sí suele mostrar cierto grado de predominio que permite categorizar la linfadenitis reactiva en subgrupos^{28,197}.

Weiss *et al* proponen una clasificación práctica de las linfadenopatías benignas que incluiría siete categorías: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical/interfolicular, hiperplasia sinusal, necrosis extensa, granulomatosis, trama de tejido conjuntivo y depósito de sustancia intersticial¹⁹⁷. Aunque ciertos procesos infecciosos e inflamatorios se han asociado a alguno de estos patrones, estos no suelen ser constantes ni mucho menos patognomónicos de ninguna entidad, por lo que el diagnóstico clínico final es necesario complementarlo en virtud del contexto clínico-epidemiológico y de otros parámetros de laboratorio¹⁹⁸. Esta aproximación diagnóstica debería idealmente ayudarnos a reducir el número de pacientes que habrían de llegar a la biopsia ganglionar. A pesar de ello, un considerable número de casos biopsiados terminan por revelar cambios reactivos inespecíficos sin que se consiga determinar una entidad concreta o un agente infeccioso específico. Independientemente de ello, en algunas revisiones se recomienda, en aquellos pacientes con adenopatías de causa no aclarada, realizar de forma rutinaria una batería básica de estudios serológicos que permitan establecer una etiología concreta y eviten así llegar al estudio biopsico^{2,3,15}.

Por su amplia implantación en la práctica clínica diaria, los principales estudios serológicos recomendados en este sentido se orientan a la investigación de una posible infección por el virus de Epstein-Barr (figura 55), citomegalovirus, *Toxoplasma* y VIH^{3,13,15}. Dada la persistencia de niveles elevados de anticuerpos del tipo IgG durante un período largo de años, es aconsejable disponer de determinaciones de IgM de los tres primeros para poder establecer una relación causal entre estos agentes infecciosos y el proceso adenopático. En el caso del VIH, por el contrario, la presencia de inmunoglobulinas del tipo IgG nos obliga a descartar otras enfermedades oportunistas como causantes del cuadro antes de atribuirlo al propio virus. Por otro lado, si el cuadro clínico es sugestivo de una infección retroviral aguda^{199,200} nos conduciría a determinar adicionalmente un estudio virológico, mediante la detección del antígeno p24, patrón de anticuerpos mediante western blot y cuantificación de la carga viral.

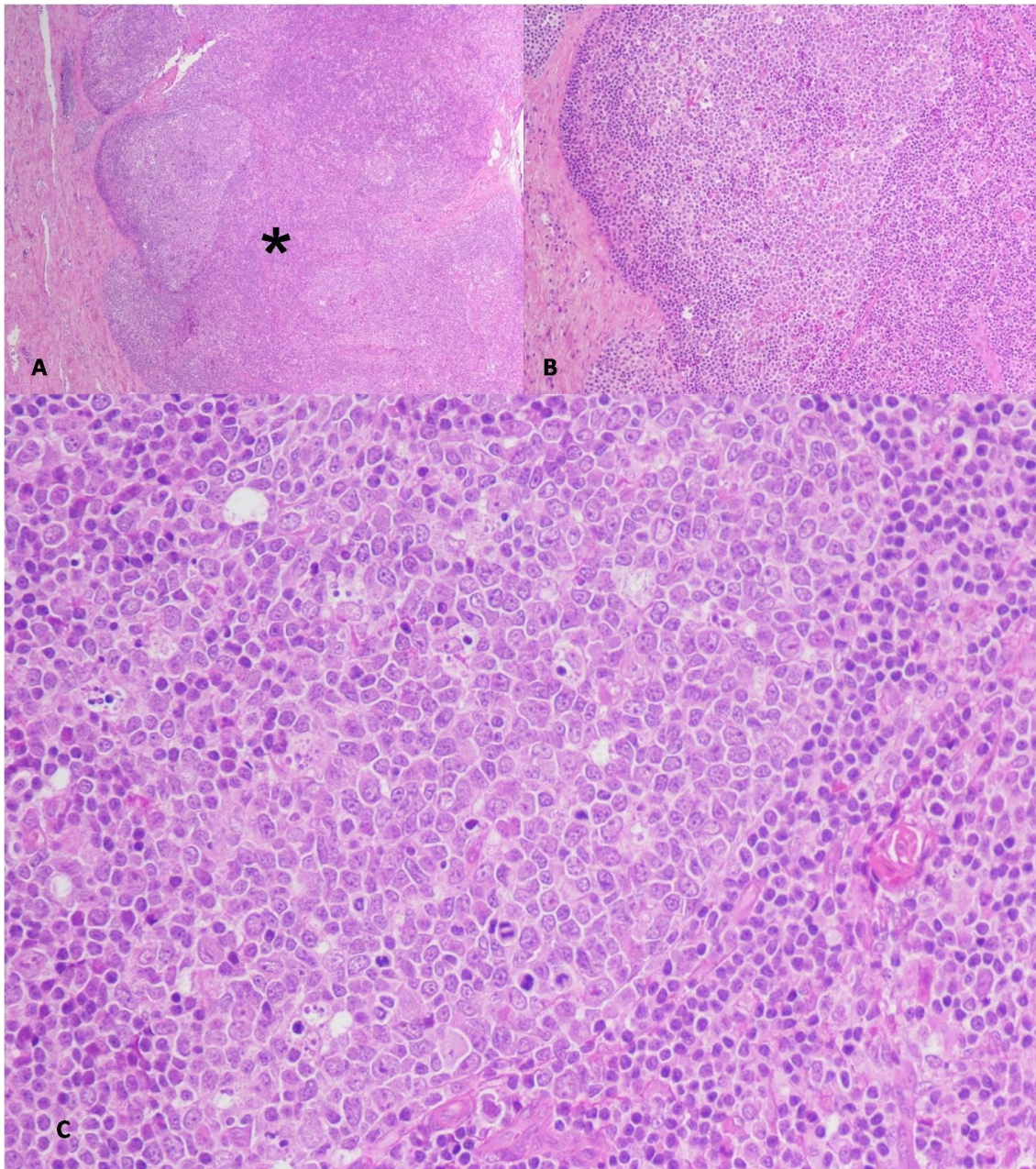


Figura 55. **Infección por virus de Epstein-Barr.** Mujer de 29 años que consulta por cefalea intermitente y la percepción de varias tumoraciones en cuello y axilas de tres semanas de evolución, sin fiebre ni otros síntomas. A la exploración se palpan también adenopatías inguinales y supraclaviculares, sin esplenomegalia. Se solicita estudio serológico completo y biopsia ganglionar, que se lleva a cabo cuando los resultados analíticos están aún pendientes. El estudio histológico de una adenopatía retroauricular muestra un patrón arquitectural conservado, con discreta hiperplasia de la zona interfollicular (*) y numerosos folículos de morfología conservada (B y C), con centro germinal evidente y corona preservada. Se realizan técnicas de inmunohistoquímica para CD20, CD69a, CD3, CD10, CD23 y Bcl-2, que demuestran la correcta distribución de la celularidad B y T dentro de la estructura ganglionar. Posteriormente se recibe el resultado positivo de los anticuerpos heterófilos y la IgM específica para el virus de Epstein-Barr.

En relación a lo anteriormente expuesto, cabe resaltar el escaso número de pacientes de nuestra serie con diagnóstico histológico de linfadenitis reactiva inespecífica en los cuales se realizaron estos estudios serológicos, siendo inferior al 15 % para el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y el *Toxoplasma* y no llegando a un tercio de los casos para el VIH. Globalmente, en cerca de dos terceras partes de estos pacientes no se realizó ninguno de estos estudios serológicos y únicamente en cinco casos se solicitaron determinaciones de los cuatro agentes causales. Aunque la proporción de resultados positivos encontrados fue baja y la determinación sistemática de estos estudios serológicos pudiera aumentar los costes del estudio diagnóstico, por otro lado hay que tener en cuenta la posibilidad de evitar los estudios biopsicos, con el consiguiente ahorro económico y la reducción de riesgos y molestias para el paciente, en el supuesto de que alguna de estas determinaciones serológicas resultase positiva.

Más significativo aún que el reducido número de estudios serológicos es el hecho de que en un considerable número de casos no se hizo mención alguna en su historia clínica a la exploración física de los territorios anatómicos de drenaje del ganglio biopsiado. Si bien podemos pensar que en algunos de estos casos esta exploración no se consignó por escrito aunque sí fuese llevada a cabo y fuera normal, en otros pacientes pudo haber pasado desapercibido algún proceso inflamatorio o infeccioso que de haber sido detectado a tiempo podría haber obviado la necesidad de la biopsia ganglionar. Ejemplo de esto serían las infecciones del área ORL para las adenopatías cervicales o las enfermedades de transmisión sexual con afectación de genitales externos o de la región ano-rectal para las inguinales.

En este sentido, por ejemplo, en virtud del actual aumento en la incidencia de infecciones por *Chlamydia trachomatis*²⁰¹, especialmente en relación con cuadros de proctitis²⁰²⁻²⁰⁴, es necesario tener un alto índice de sospecha para realizar los estudios serológicos pertinentes así como las correspondientes técnicas inmunohistoquímicas en las muestras histológicas que nos permitan llegar al diagnóstico. En la presente serie, además de los dos casos confirmados de linfogranuloma venéreo (Figuras 56 y 57), otras cinco biopsias mostraban cambios histológicos sugestivos (necrosis y granulomas

supurativos fundamentalmente) pero sin disponer de una evidencia definitiva de la presencia del microorganismo en las muestras y sin haberse realizado estudio serológico específico.



Figura 56. Linfogranuloma venéreo. Se aprecian adenopatías asociadas a signos inflamatorios en la región inguinal. Cortesía del Dr. Fernández Guerrero.

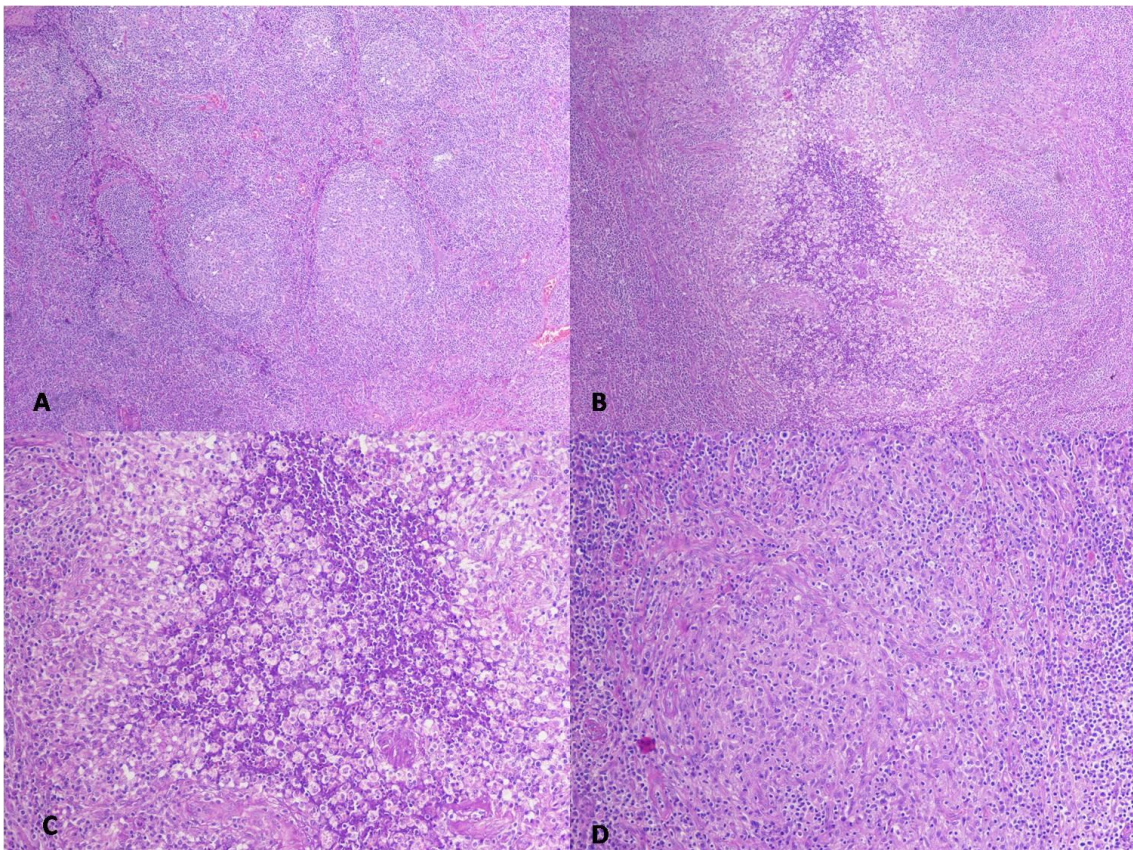


Figura 57. **Linfogranuloma venéreo** (página anterior). Varón de 36 años, homosexual, que consulta por tumoración dolorosa en región inguinal izquierda de pocos días de evolución. Aquejaba adicionalmente una fisura anal recidivante desde hacía dos años. Es remitido por su médico de Atención Primaria a la consulta de Cirugía General. Se evidencia una fisura anal que se continúa con una tumoración cutánea excrecente, muy dolorosa y con sangrado al roce de la misma. En el estudio preoperatorio se solicita serología para VIH que resulta positiva. En el mismo acto quirúrgico se interviene la fisura anal y se realiza biopsia de la adenopatía inguinal, que muestra una hiperplasia linfoide (A) con agregados histiocitario-epitelioides, de aspecto granulomatoso (B y C), entremezclados con algunos linfocitos y células plasmáticas (D). En algunas áreas se hacen confluentes y presentan microabscesificación en su porción central, quedando en la periferia una corona histiocitaria. Las tinciones especiales no muestran microorganismos y el estudio inmunohistoquímico para *Treponema* es negativo. Se realiza posteriormente determinación en suero de IgM específica para *Chlamydia trachomatis* cuyo resultado es positivo.

Es de destacar también las escasas referencias epidemiológicas en la historia clínica de los pacientes en relación con la posibilidad de una enfermedad por arañazo de gato. Este hecho, junto con las dificultades para la identificación y cultivo del microorganismo responsable (*Bartonella henselae*)^{205,206} y la ausencia de estudios serológicos específicos en los pacientes con linfadenitis reactiva, explica que en nuestra serie no se haya llegado a este diagnóstico en ningún caso. Aunque se trata de una entidad más propia de la edad pediátrica, también puede verse en adultos, en ocasiones sin antecedente evidente de contacto con felinos, dada su transmisibilidad también a través de vectores (artrópodos). La enfermedad clásica produce fiebre y un cuadro adenopático cuya histología evoluciona desde una hiperplasia folicular con proliferación arteriolar, progresando a la formación de granulomas con necrosis central y apareciendo finalmente microabscesos de morfología estrellada²⁰⁵. La detección del microorganismo en las biopsias requiere de técnicas de tinción con plata y su escaso número en muchas ocasiones la dificulta, por lo que se acepta el diagnóstico si se cumplen ciertos requisitos epidemiológicos y serológicos y hay una histología compatible²⁰⁷. Se han descrito además casos diagnosticados mediante PCR con serología específica negativa²⁰⁸. En cualquier caso, por lo inespecífico de los hallazgos anatomopatológicos, es necesario incluir en el diagnóstico diferencial otros procesos como la enfermedad de Kikuchi, la tuberculosis, la sarcoidosis o el linfogranuloma venéreo.

A pesar de que en nuestra serie se encontraron solo dos biopsias con el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4, ambas en dos momentos diferentes en el mismo paciente, lo novedoso de este proceso fibroinflamatorio multisistémico merece una especial mención. Desde que en el año 2003 se describieron lesiones fibroinflamatorias extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmune²⁰⁹, el conocimiento sobre las manifestaciones clínicas, fisiopatología e histopatología de este trastorno ha crecido de manera significativa.

Actualmente se considera un proceso que se caracteriza por la aparición de lesiones fibroinflamatorias con un patrón histológico definido recientemente^{210,211} cuyos rasgos principales incluyen la existencia de infiltrados densos linfoplasmocitarios, fibrosis con una disposición estoriforme (morfología en rueda de carro) y flebitis obliterante (figura 58). En una proporción variable aparecen células plasmáticas IgG4-positivas y de forma frecuente aunque no constante se detectan niveles séricos elevados de IgG4. Algunos de los procesos fibrosantes idiopáticos en distintas regiones anatómicas descritos desde hace mucho tiempo, como la tiroiditis de Riedel, el síndrome de Miculicz o la fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond) se consideran en la actualidad distintas manifestaciones de la enfermedad^{212,213}.

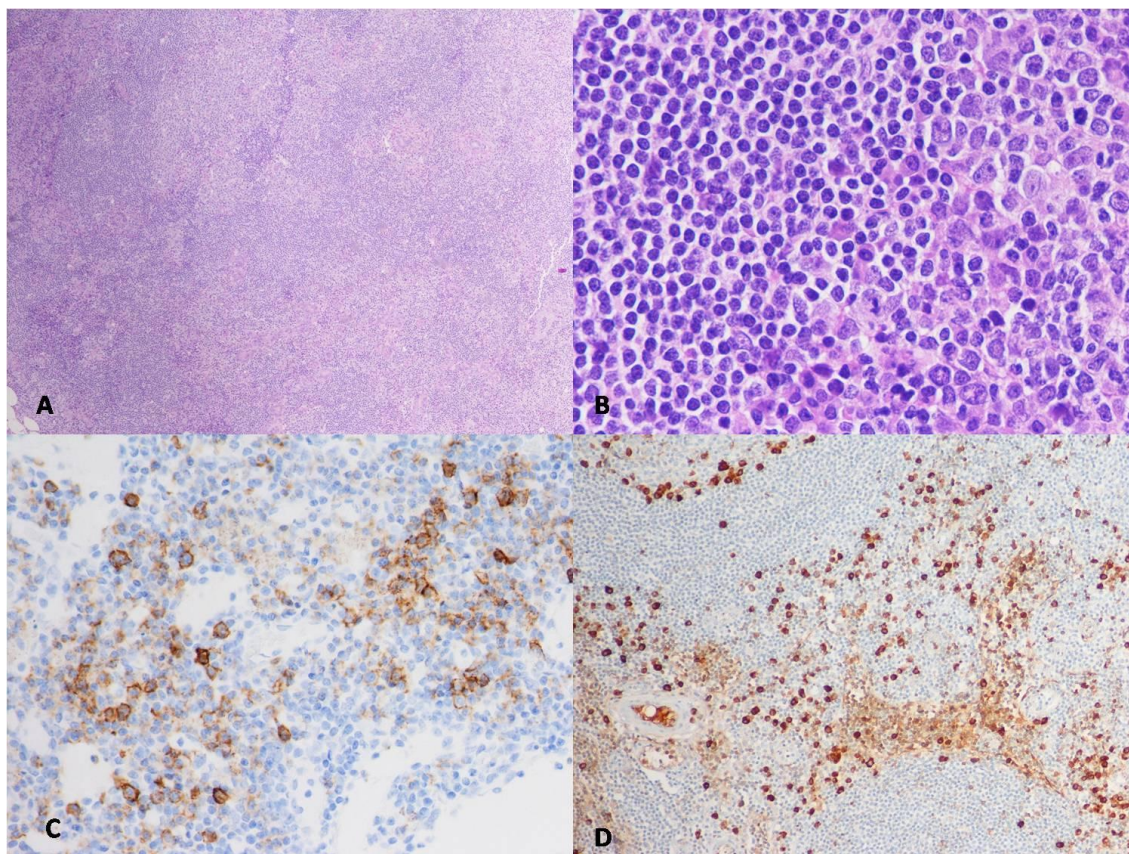


Figura 58. **Enfermedad relacionada con IgG4.** Varón de 35 años que consulta por la presencia de adenopatías inguinales izquierdas de un año de evolución. Se realiza biopsia escisional en la que se observa un patrón folicular, con folículos de tamaño variable, de morfología irregular y en los que se reconoce una corona periférica, sugerente en conjunto de una linfadenitis reactiva (A). Tres meses después aparece un nuevo ganglio preauricular que se biopsia también, con alteraciones similares a las encontradas en la muestra anterior. A los seis meses de la segunda biopsia el paciente desarrolla una tumoración orbitaria cuya histología se corresponde con un infiltrado linfoide de fenotipo mixto, que aunque podría corresponderse con un linfoma MALT no muestra datos concluyentes tras un estudio molecular extenso. Posteriormente desarrolla un cuadro de colangitis esclerosante y pancreatitis crónica. Revisadas a posteriori las biopsias ganglionares a la vista del cuadro clínico en su conjunto, se constata finalmente la presencia de abundantes células plasmáticas (B), con positividad para CD138 (C), de las cuales más del 40% presentan positividad para IgG4 (D). Se emite finalmente un diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 con afectación multiorgánica.

Puede afectar virtualmente a cualquier órgano o sistema, en ocasiones simultáneamente y otras de forma metacrónica. Los ganglios linfáticos no son la excepción, pudiendo producir adenopatías persistentes durante incluso varios años. Se ha descrito una gran heterogeneidad de patrones histológicos asociados a la enfermedad en esta localización, incluyendo rasgos similares a la enfermedad de Castleman multicéntrica, hiperplasia folicular, expansión interfolicular, transformación progresiva de los centros germinales y pseudotumores inflamatorios^{210,214}. Todo ello, junto con lo reciente de su

descripción y caracterización, hacen posible que durante el período del presente estudio esta enfermedad estuviese infradiagnosticada dentro del grupo de linfadenitis reactivas al no llevarse a cabo estudios inmunohistoquímicos específicos en busca de células plasmáticas IgG4-positivas. De hecho, en el caso de nuestro paciente, el primer diagnóstico histológico emitido fue el de linfadenitis reactiva, revisándose las muestras y realizándose tinciones especiales tras la detección de la enfermedad en otros órganos. Con el paso del tiempo los clínicos y anatomopatólogos nos iremos familiarizando más con esta entidad, por lo que será más frecuente y activa su búsqueda en las muestras histológicas, si no de forma rutinaria al menos en aquellos casos en los que el resto de manifestaciones clínicas a otros niveles la hagan sospechar.

En cuanto a los tres pacientes con diagnóstico de linfadenitis reactiva en cuyo seguimiento posterior se detectó un linfoma, en uno de los casos el lapso de dos años entre el primero y el segundo diagnóstico hace poco probable una relación clara entre ambos episodios. En los otros dos casos el período fue claramente más breve, de cuatro meses y dos semanas respectivamente. En estos dos pacientes ya no podemos asegurar si la enfermedad linfomatosa estaba presente desde el principio y el ganglio biopsiado no fue representativo de la misma o bien se produjeron en esos períodos los cambios genéticos y moleculares necesarios para franquear esa delgada frontera entre la proliferación clonal fisiológica asociada a un proceso inflamatorio o infeccioso y la transformación neoplásica⁷⁵.

Pacientes de origen extranjero

Uno de los fenómenos sociológicos que caracteriza de manera más relevante el tiempo presente es el de la globalización, tanto en términos de medios y vías de información como en lo que respecta a la movilidad física de los individuos. Aparte de los desplazamientos esporádicos y por períodos relativamente breves de tiempo como consecuencia del turismo, los programas humanitarios de cooperación o ciertas actividades laborales, las marcadas desigualdades socioeconómicas entre unas regiones y otras condicionan que el

flujo migratorio desde países en vías de desarrollo a países desarrollados haya aumentado de manera muy significativa en las últimas décadas.

En el ámbito de la Unión Europea el pico máximo de sujetos inmigrantes parece haberse alcanzado en el año 2007. Entre otros aspectos, esta población inmigrante se caracteriza por su mayor juventud, como queda ilustrado en la figura 59. Como se desprende de un informe demográfico publicado en el año 2010 España, junto con Alemania, Reino Unido, Francia e Italia, aportan más de tres cuartas partes del total de la población inmigrante de la Unión Europea²¹⁵. En el caso de nuestro país, por motivos lingüísticos aumenta la proporción de inmigrantes procedentes de América Latina, mientras que por cercanía geográfica es importante también el flujo migratorio desde el continente africano. De acuerdo con los datos reflejados en la Encuesta Nacional de Inmigrantes, en el año 2007 los países de origen fuera de la Unión Europea que aportaban un mayor número de personas fueron Marruecos y Ecuador, seguidos por Colombia, Argentina y Perú²¹⁶.

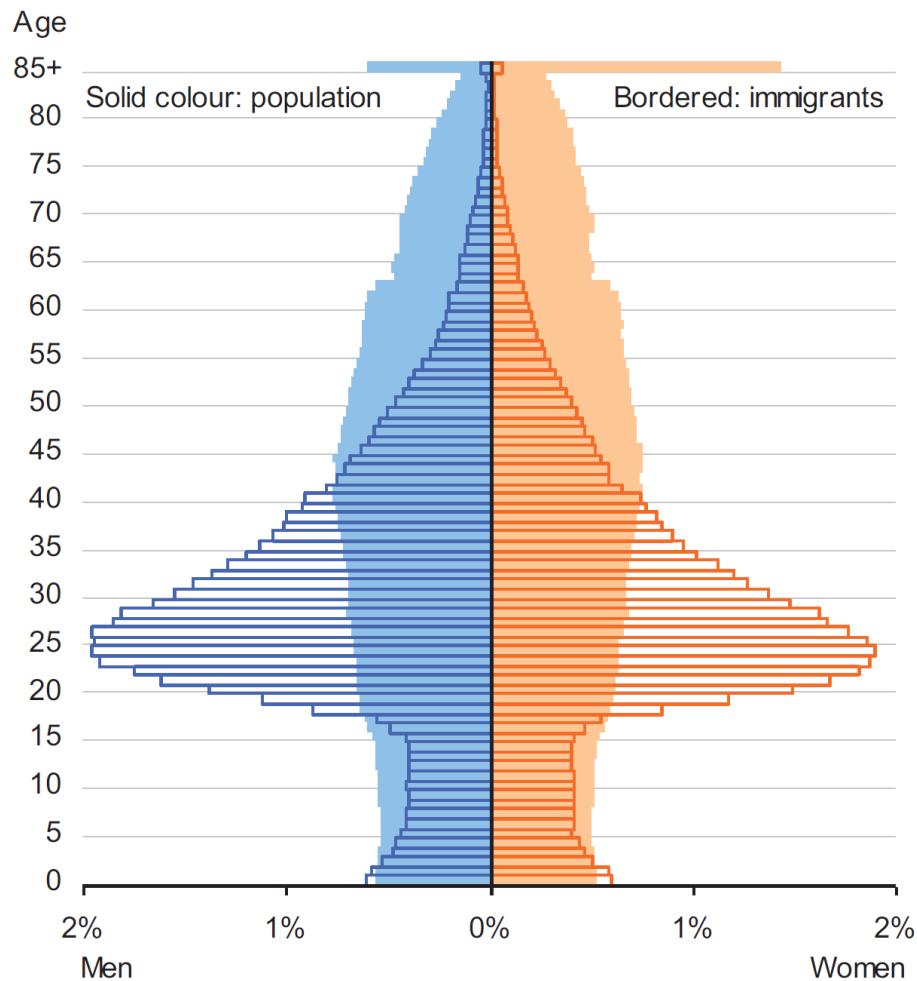


Figura 59. Comparación de las pirámides poblacionales de la población general y la inmigrante en la Unión Europea en los años 2008 y 2009. Fuente: European Commission. Demography report 2010²¹⁵.

Revisando los datos censales²¹⁷, podemos comprobar el extraordinario aumento de la población extranjera en el territorio español. Mientras en el año 1996 había un total de 542.314 extranjeros empadronados, lo que suponía el 1.4 % de la población total, en el año inicial y final del período del presente estudio esta cifra ascendía a 4.519.554 (10.0 %) y 5.751.487 (12.2 %) respectivamente. En los últimos años vemos de nuevo un leve descenso tanto en el número absoluto como en la proporción, arrojando a 1 de enero de 2014 un total de 5.000.258 extranjeros empadronados (10.7 % del total de la población). En lo que respecta a la Comunidad de Madrid, esta proporción se sitúa entre el 15 y el 17 %²¹⁸.

Según los registros de la red cooperativa +Redivi, que recoge los datos referentes a enfermedades importadas por inmigrantes y viajeros en 14 centros sanitarios nacionales²¹⁹, entre los años 2009 y 2011 únicamente el 1 % de la población inmigrante atendida exhibía como motivo de consulta principal la presencia de adenopatías, aunque en los resultados del estudio no se especifica en qué proporción adicional de pacientes se detectaron adenopatías en la exploración física o en las pruebas complementarias ni en cuántos fue necesaria la realización de una biopsia ganglionar.

En la presente serie de pacientes observamos que aproximadamente uno de cada cinco pacientes son de origen extranjero, siendo el continente americano el que más pacientes aporta, con más de la mitad de los casos. En comparación con la serie global, los pacientes extranjeros son más jóvenes y la proporción de infectados por el VIH es mayor. Los dos diagnósticos más frecuentes son la linfadenitis reactiva y la tuberculosis ganglionar. Este dato explica en parte por qué tanto en el análisis univariable como en el modelo de regresión logística multivariable el hecho de ser extranjero implica un menor riesgo de padecer una patología tumoral. A esto se añade el menor promedio de edad, una de las variables que hemos visto está asociada de manera más significativa al riesgo de padecer un proceso neoplásico.

En todo caso, cuando analizamos la distribución de los diagnósticos en función de los distintos continentes, apreciamos, como era lógico pensar, que mientras la tuberculosis es el diagnóstico más frecuente en los pacientes procedentes de Asia y África y el segundo más frecuente en los de origen americano, en los pacientes de origen europeo solo se detectó un caso. En este sentido, posiblemente sería más operativo y razonable establecer una comparación de riesgos entre la población de origen europeo y el resto, o incluso diferenciar entre países desarrollados y aquellos considerados en vías de desarrollo, independientemente del continente de origen.

Como se ha puesto de manifiesto en diferentes trabajos^{159,161,164}, la tuberculosis se relaciona en gran medida con las condiciones socioeconómicas en las que viven los individuos, tanto o más que con la prevalencia de la infección en los países de origen. Aunque en ocasiones resulta difícil

determinarlo de forma concluyente, los casos de reactivación en pacientes infectados con anterioridad a su llegada a España podrían ser superados por aquellos que adquieren la infección posteriormente, fruto sobre todo de las condiciones de hacinamiento tanto en los lugares de residencia como de trabajo¹⁶⁴.

Pacientes con infección por VIH

En estas primeras tres décadas conviviendo con la infección por VIH han acontecido diversos hitos importantes desde un punto de vista epidemiológico, en cuanto al conocimiento de la etiología y fisiopatología de la enfermedad y al desarrollo de recursos diagnósticos, terapéuticos y preventivos. Actualmente, las medidas implantadas han reducido significativamente la transmisión a través de la transfusión de hemoderivados o por vía materno-fetal. Sin embargo, la propagación de la infección en el seno de la población de hombres que practican sexo con hombres sigue siendo un notable problema en las áreas más desarrolladas y empieza a serlo en países en vías de desarrollo donde la persecución cultural y en ocasiones judicial había condicionado un estado de “invisibilidad epidemiológica”. Así mismo, la transmisión por vía heterosexual, con frecuencia en relación con los trabajadores del sexo, a pesar de los avances experimentados continúa suponiendo una cuestión relevante especialmente en el continente africano²²⁰.

Un gran número de enfermedades oportunistas asociadas a la infección por VIH incluyen entre sus manifestaciones clínicas la aparición de adenopatías^{221,222}. Por otra parte, es frecuente que en las fases iniciales de la infección los trastornos en el sistema inmunológico, asociados a múltiples estímulos antigénicos de origen infeccioso mantenidos en el tiempo, conduzcan a una activación policlonal de los linfocitos B y a la consiguiente aparición del denominado síndrome de linfadenopatía generalizada persistente²²³. En ocasiones (en cinco del total de 40 casos en nuestra serie) la infección por el VIH se descubre en el seno del estudio diagnóstico del síndrome adenopático, lo que supone el 1.5 % del total de la serie. En este mismo sentido, Gill *et al*²²⁴ estudiaron 1082 pacientes sin infección por VIH conocida con adenopatías

extra-inguinales en una población de India, detectando en el 2.3 % de los pacientes la existencia de una infección retroviral.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el número de biopsias ganglionares en pacientes infectados por el VIH durante el período de estudio ha aumentado en una proporción por encima de lo esperado en relación con el aumento en la actividad quirúrgica en nuestra institución. Si tenemos en cuenta los datos estadísticos globales de la Organización Mundial de la Salud²²⁵, vemos que aunque durante el período de estudio el número de nuevas infecciones ha ido decreciendo progresivamente gracias fundamentalmente a los diversos programas de prevención, la reducción paralela en el número de muertes por esta infección (fruto sobre todo de la mayor eficacia de los regímenes terapéuticos) conlleva que el número de personas viviendo con la infección aumente gradualmente con el paso de los años, situándose en el año 2011 en torno a los 30 millones.

No obstante, debemos tener en cuenta el carácter global de estos datos, en los que se mezclan áreas más desarrolladas desde un punto de vista socio-económico con países en vías de desarrollo. En el escenario del territorio español, en los últimos años se observan diversas tendencias, entre las que destacan un progresivo aumento de la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres, que en la actualidad supera a la vía heterosexual y la intravenosa dentro de los nuevos casos (en concordancia con los datos epidemiológicos recientes a nivel mundial²²⁶), un aumento en la proporción de pacientes de origen extranjero (superior a una tercera parte en el año 2011), una tendencia descendente de los casos de SIDA y una mayor proporción de pacientes con óptima situación inmunológica y virológica²²⁷⁻²²⁹.

En cualquier caso, esta mayor supervivencia y la mejor situación inmunológica de los pacientes gracias a la mayor eficacia de los tratamientos antirretrovirales actuales²³⁰ conducen a un descenso en las enfermedades oportunistas encontradas en las biopsias ganglionares y provoca que cada vez sean más frecuentes patologías asociadas al envejecimiento y no relacionadas con la inmunodepresión²³¹.

Si analizamos los diagnósticos clínico-patológicos de la presente serie en relación con el recuento de linfocitos CD4+, observamos que a medida que disminuye dicha cifra aumenta la proporción de patologías tumorales y disminuye la de casos de tuberculosis ganglionar.

En nuestra serie, alrededor de un 10 % de los pacientes estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, con una clara predominancia del sexo masculino y una edad media inferior a la edad media global de la serie completa. La proporción de pacientes de origen extranjero en este grupo también fue superior a la del total de pacientes. Los diagnósticos más frecuentes en este grupo fueron los linfomas (siendo el más prevalente el linfoma B difuso de células grandes), la linfadenitis reactiva, la tuberculosis ganglionar y el sarcoma de Kaposi.

Si comparamos estos datos con otras series recientes²³²⁻²³⁷, observamos ciertas variaciones con respecto a la distribución de estos diagnósticos en función fundamentalmente de la prevalencia de tuberculosis en las distintas áreas geográficas (tabla 33). Mientras que en las revisiones realizadas en el continente asiático aumenta la frecuencia de casos de tuberculosis y los diagnósticos de linfoma suponen un pequeño porcentaje, en los trabajos de Bogoch en Estados Unidos²³⁷ y Lowe en el Reino Unido²³³ esta frecuencia disminuye notablemente, siendo sin embargo la causa más frecuente en una serie rusa²³². En la presente serie la frecuencia de tuberculosis se sitúa en una posición intermedia, probablemente condicionada por la alta proporción de pacientes de origen extranjero procedentes de zonas con alta prevalencia para la enfermedad.

AUTOR	PAIS	Nº DE PACIENTES	DIAGNOSTICOS (%)			COMENTARIOS
			REACTIVO	LINFOMA	TUBERCULOSIS	
Pivnik (2006)	Rusia	80	19.0	29.0	<u>41.0</u>	- Todos los pacientes sometidos a biopsia
Lowe (2008)	Reino Unido	73	<u>34.3</u>	11.0	8.2	- Todos sometidos a PAAF y adicionalmente 20 pacientes biopsiados
Kamana (2010)	India	300	29.7	2.3	<u>57.7</u>	- Todos sometidos a PAAF - Se incluyen ganglios centrales y periféricos, sin diferenciar diagnósticos según la localización
Sarma (2010)	India	79	<u>39.5</u>	2.5	33.0	- Todos sometidos a PAAF
Lu (2011)	China	126	43.7	4.1	<u>47.6</u>	- Sometidos a biopsia - Los casos de linfoma en los grupos con menor recuento de linfocitos CD4+
Bogoch (2013)	EEUU	107	<u>49.5</u>	29	2.8	- Sometidos a biopsia el 93 % de los casos
Polo (2007-2011)	España	40	22.5	<u>30</u>	20	- Todos sometidos a biopsia - 40 % de los casos de origen extranjero

Tabla 33. Principales diagnósticos asociados a adenopatías en pacientes con infección por VIH en otras series de casos de distintas áreas geográficas. En el último lugar se incluyen los datos de la presente serie. Se subrayan en cada serie los diagnósticos más frecuentes en cada serie.

De cualquier modo, la frecuencia de las distintas categorías diagnósticas no puede ser comparada de forma concluyente entre todas las series en virtud de las diferencias metodológicas y los diversos criterios de inclusión de los pacientes. Mientras algunos trabajos tienen en cuenta únicamente a pacientes sometidos a PAAF, otros combinan PAAF y biopsia en algunos de los sujetos y otros incluyen adenopatías tanto en territorios centrales como periféricos.

En dos de los pacientes se encontraron simultáneamente en el mismo ganglio rasgos histológicos de enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi (Figura 60). Estos dos procesos, junto con el linfoma primario de cavidades, se han asociado de forma concluyente con la infección por el Herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8), denominado con anterioridad herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi²³⁸⁻²⁴⁰. En los últimos años se ha descrito además un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el que aparecen las manifestaciones clínicas y de laboratorio propias de la enfermedad de Castleman multicéntrica pero sin las alteraciones histológicas correspondientes en la biopsia ganglionar²⁴¹⁻²⁴². En virtud de esta etiopatogenia compartida, es frecuente encontrar pacientes en los que coexisten lesiones mucocutáneas de sarcoma de Kaposi junto con afectación ganglionar por una enfermedad de Castleman, afectación de serosas por un linfoma de cavidades o incluso ambos. Por el contrario, no son tantos los trabajos que describen la afectación ganglionar simultánea por ambos procesos, la mayoría de ellos en forma de casos anecdóticos²⁴³⁻²⁴⁵.

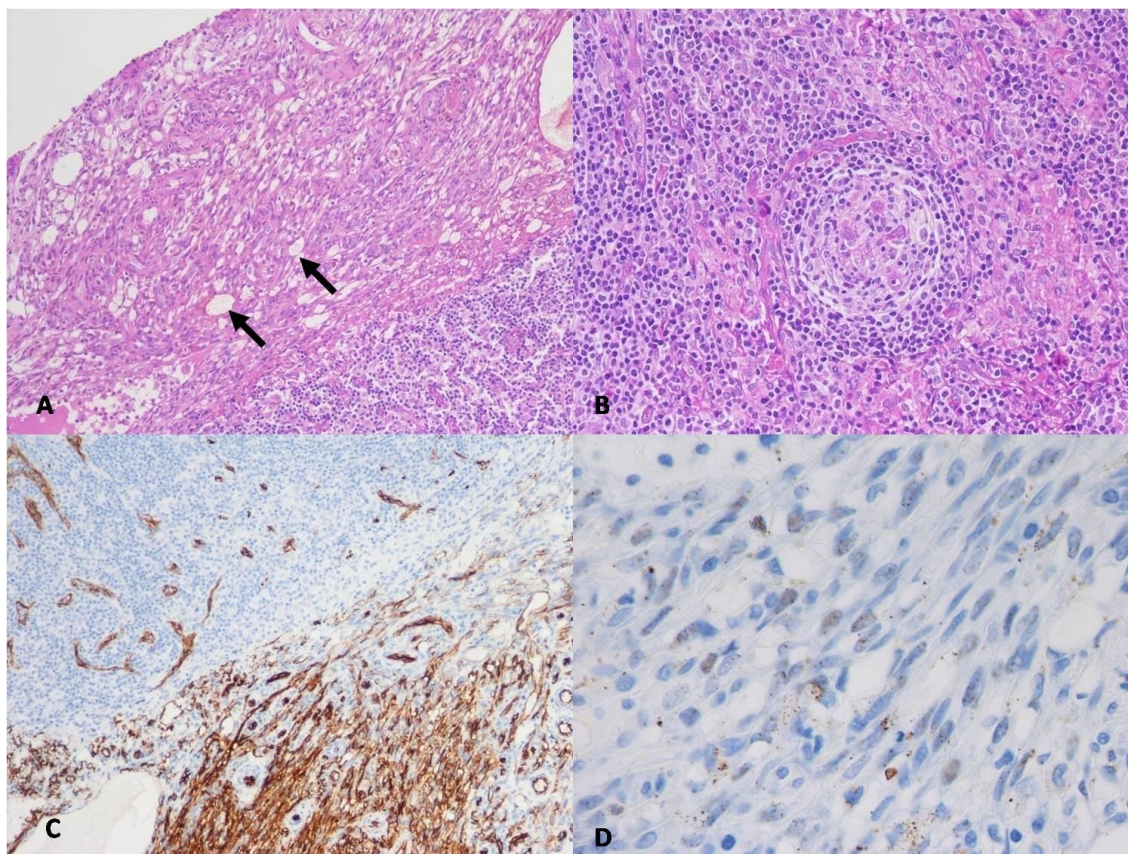


Figura 60. **Afectación simultánea de enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi.** Varón de 26 años con infección por VIH bajo tratamiento antirretroviral que presenta en la última semana astenia intensa, fiebre, tos seca y vómitos biliosos esporádicos. En la exploración física se detecta una hepatoesplenomegalia dolorosa, varias lesiones cutáneas compatibles con sarcoma de Kaposi en extremidades y múltiples adenopatías cervicales, inguinales y axilares bilaterales. En los análisis destaca pancitopenia, niveles elevados de LDH y un recuento de linfocitos CD4+ de 171 por microlitro. La biopsia de un ganglio cervical revela una distorsión casi completa de la arquitectura debida a una proliferación neoplásica de células elongadas, de aspecto fusiforme (A), que crecen limitando canales ocupados por hematíes (flechas). Las células muestran leve pleomorfismo y con hematoxilina presentan figuras de mitosis, que se confirman con el marcador MIB-1. Con técnicas inmunohistoquímicas dicha neoformación muestra positividad para CD34 (C) y herpesvirus tipo 8 (HHV-8)(D). Las áreas de ganglio linfático conservado muestran imágenes de falsos centros germinales con estructura en capas de cebolla (B) y centrados por pequeñas estructuras vasculares, que se confirman con CD34. Dichos centros no tienen casi actividad mitótica y son positivos de forma focal para HHV-8.

Sin embargo, Naresh *et al* muestran en una serie de 24 biopsias ganglionares con diagnóstico histológico de enfermedad de Castleman la presencia de focos, en la mayoría microscópicos, de sarcoma de Kaposi en aproximadamente dos tercios de las muestras²⁴⁶. Los autores aducen como explicación al infradiagnóstico de esta neoplasia en el pasado su carácter focal y microscópico y la no realización rutinaria de técnicas inmunohistoquímicas

específicas, como la detección de la expresión del antígeno nuclear latente LANA-1. En esta serie también se describen casos con otros diagnósticos diferentes a la enfermedad de Castleman y con focos simultáneos de sarcoma de Kaposi, aunque en menor proporción (25 % de los sujetos). Los dos casos de la presente serie se dieron en varones con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200 por microlitro. En uno de ellos el sarcoma de Kaposi presentaba una afectación focal microscópica y en el otro distorsionaba casi por completo la arquitectura del ganglio, mostrando la parte de ganglio conservado rasgos compatibles con la variante hialino-vascular de la enfermedad de Castleman.

La importancia clínica de la coexistencia de ambas enfermedades estriba en el riesgo de progresión del sarcoma de Kaposi que se ha descrito en relación con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab), uno de los tratamientos que ha mostrado más eficacia frente a la enfermedad de Castleman multicéntrica^{238,240,246}, por lo que se recomienda realizar una búsqueda exhaustiva de esta neoplasia vascular antes de plantearse una opción terapéutica concreta.

Pacientes con eosinofilia

Aproximadamente uno de cada diez pacientes de la serie presentaba un aumento en el número de eosinófilos en sangre periférica, ya sea en proporción con respecto al número total de leucocitos o en valor absoluto. Algo más de la mitad de estos pacientes mostraban una enfermedad tumoral en la biopsia ganglionar, siendo la mayoría de ellos un linfoma. Sin embargo, el análisis estadístico no reveló un riesgo significativamente aumentado de padecer una enfermedad tumoral en estos pacientes.

Las principales causas de eosinofilia a nivel global son los procesos alérgicos (incluyendo las reacciones a fármacos) y las infecciones parasitarias, aumentando la prevalencia de estas últimas en los países en vías de desarrollo^{1,247-249}. En muchos de estos procesos aparecen concomitantemente adenopatías. Aunque en la gran mayoría de estos pacientes se llega al

diagnóstico por medios diferentes a la biopsia de los ganglios, es razonable pensar que la activación del sistema inmune produciría en ellos cambios reactivos inespecíficos.

Muchos de los fármacos más frecuentemente responsables de la aparición de reacciones asociadas a eosinofilia se encuentran también entre los posibles causantes de un síndrome adenopático, como son la fenitoína, la carbamazepina, el alopurinol o los antibióticos beta-lactámicos²⁴⁸. El desarrollo de adenopatías, por ejemplo, es frecuente en el contexto de reacciones graves como el síndrome DRESS (acrónimo del inglés *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)^{250,251} (figura 61). Por desgracia, en las historias clínicas de los pacientes de nuestra serie es muy escasa la información reseñada en cuanto a la introducción reciente de fármacos y su posible relación con el cuadro adenopático.



Figura 61. Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociada a Abacavir. Cortesía del Dr. Fernández Guerrero.

La asociación entre linfoma y eosinofilia es conocida desde hace tiempo. En el caso de la enfermedad de Hodgkin se ha descrito una incidencia en torno al 15 %²⁵², aparentemente mediado por la producción de factores eosinopoyéticos como la interleukina-5 (IL-5) por parte de las células de Reed-Sternberg^{253,254}. Existe menos información con respecto al linfoma no-Hodgkin, aunque parece que la incidencia de eosinofilia se considera menor²⁴⁹. Por otro lado, también se han descrito casos de neoplasias no linfomatosas asociadas a eosinofilia en el contexto de un síndrome paraneoplásico debido a la producción autónoma de IL-5^{255,256}. Estos datos contrastan con lo encontrado en el presente estudio, en el que la mayoría de los linfomas con eosinofilia son linfomas no-Hodgkin.

De cualquier modo, la ausencia de un riesgo significativamente aumentado en el análisis estadístico, la presencia de patología benigna en la mitad de los casos y la escasa proporción de linfomas con eosinofilia (15.0 % del total de linfomas, 9.4 % de los linfomas de Hodgkin y 17.0 % de los linfomas no-Hodgkin) aconseja el no tener en cuenta la presencia de eosinofilia como factor influyente en la decisión de biopsiar o no una adenopatía.

Pacientes con niveles elevados de LDH

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima presente en el interior de las células de múltiples tejidos, prevaleciendo en cada uno de ellos una de las cinco isoenzimas existentes^{257,258}. En el sistema reticuloendotelial predomina la isoenzima LDH-2. Cuando existe algún daño tisular secundario a una gran variedad de procesos (fundamentalmente trastornos inflamatorios, isquémicos y tumorales así como fenómenos hemolíticos), la lisis celular produce una liberación de esta enzima al torrente sanguíneo y la consiguiente elevación de sus niveles séricos²⁵⁹. Las determinaciones analíticas rutinarias en la práctica clínica diaria miden los niveles de LDH total, sin distinción de isoenzimas. Por todos estos motivos la elevación de los niveles séricos de LDH es muy poco específica y no ayuda en gran medida a realizar un diagnóstico etiológico.

Por otro lado, en el caso de los procesos neoplásicos, las células tumorales utilizan preferentemente las vías anaeróbicas de la glicolisis para la obtención de energía, con el consiguiente aumento en la producción de ácido láctico que conduce a su vez a la sobreexpresión de lactato deshidrogenasa²⁶⁰. Aunque por su poca especificidad no se ha mostrado útil con fines diagnósticos, con la excepción de algunos tumores germinales²⁶¹, en diversos tipos de tumores la elevación de los niveles de LDH se ha considerado un signo de enfermedad avanzada y mal pronóstico^{260,262-265}. Este hecho puede explicarse por una mayor masa tumoral total y una más alta tasa de proliferación en estos casos.

Debido a que la determinación de LDH no está incluida dentro del perfil bioquímico básico urgente de nuestro laboratorio, siendo éste el único análisis preoperatorio realizado en gran parte de los pacientes sometidos a biopsia ganglionar, en nuestra serie no se dispone de este valor en todos los pacientes. De entre los aproximadamente dos tercios de los casos en los que sí tenemos este dato, en cerca de la mitad de ellos los niveles séricos de LDH estaban aumentados. La mayoría de estos pacientes (unas tres cuartas partes) mostraron un proceso tumoral en el estudio histológico, fundamentalmente linfomas, si bien una gran proporción de casos de linfoma, alrededor de la mitad, se acompañaban de niveles normales de esta enzima. En el análisis estadístico univariable, la elevación en los niveles de LDH se asociaba a una frecuencia significativamente mayor de encontrar una patología maligna. Sin embargo, esta significación estadística desaparecía en el análisis multivariable.

Cuando tomábamos por separado el grupo de pacientes con niveles de LDH superiores a 1000 UI/l, sí se observaba un alto porcentaje de casos con neoplasia, alcanzando el 86.7 %, coincidiendo con la impresión de revisiones como la de Motyckova *et al*⁶. Sin embargo, el reducido número de casos impidió alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Podríamos concluir en este sentido que el encontrar unos niveles de LDH elevados podría reforzar la decisión de someter al paciente al estudio biopsico, más aún si los niveles se encontrasen extremadamente elevados, pero que la normalidad en este parámetro no debería ser un argumento a favor de evitar la biopsia.

Factores asociados estadísticamente a un mayor riesgo de neoplasia

Tras el análisis univariable de los datos de los pacientes de la presente serie se encontró una frecuencia significativamente mayor de patología tumoral en los pacientes de origen español, en aquellos con antecedentes personales de enfermedad neoplásica o con síndrome constitucional, en los casos en los que el síndrome adenopático no fue detectado por el propio paciente o tenía una afectación generalizada, en las biopsias de localización supraclavicular o axilar, ante la ausencia de alteraciones patológicas locales en el territorio de drenaje del ganglio biopsiado y en los casos con niveles elevados de LDH. Por otra parte, los casos con diagnóstico de neoplasia tenían una edad significativamente mayor, un diámetro del ganglio mayor y un menor tiempo de evolución hasta el momento de la biopsia. Aunque también se encontró en estos casos un porcentaje de neutrófilos en sangre significativamente mayor y, consiguientemente, de linfocitos significativamente menor, la escasa diferencia numérica de estos parámetros entre ambos grupos no parece dotarles de una especial relevancia clínica.

Una vez aplicado el análisis multivariable, de entre los factores mencionados anteriormente se encontró un riesgo aumentado de neoplasia de forma independiente en relación con la edad, el diámetro máximo del ganglio, el sexo masculino, la presencia de antecedentes personales oncológicos, la detección concomitante de adenopatías centrales y la nacionalidad española, siendo la localización supraclavicular del ganglio la que más riesgo de malignidad mostraba. Puesto que la asunción de la edad y el diámetro del ganglio como variables continuas suponía una mayor dificultad para su aplicabilidad en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, se optó por establecer un punto de corte lo más óptimo posible para estos parámetros. Este punto de corte se situó en los 40 años y los 20 milímetros respectivamente, tras lo cual un nuevo modelo de regresión logística mostró significación estadística para las mismas variables anteriormente mencionadas a excepción del sexo masculino. Como se ha mencionado ya en esta discusión, la localización supraclavicular y los puntos de corte para la edad y el diámetro del ganglio coinciden con lo publicado en otros estudios. La presencia de

antecedentes oncológicos no se menciona en estos otros trabajos de forma expresa, aunque puede considerarse un hallazgo claramente esperable.

Con respecto a la presencia de adenopatías centrales como factor de riesgo para la existencia de patología neoplásica, debemos tener en cuenta la posibilidad de un sesgo importante, por cuanto no todos los pacientes fueron sometidos a pruebas de imagen exhaustivas para el estudio de territorios ganglionares centrales, tales como la TAC toraco-abdominal o la ecografía abdominal. Estas pruebas de imagen se solicitaron en algunos pacientes ante la presencia de otras manifestaciones clínicas no contempladas en la base de datos y que podrían también asociarse independientemente a un mayor riesgo de enfermedad neoplásica, como podrían ser el dolor abdominal, los cambios en el ritmo intestinal o la disnea.

La nacionalidad española como factor de riesgo para malignidad merece una interpretación aparte. Más allá de aquellos casos, infrecuentes desde el punto de vista epidemiológico, de neoplasia con marcada agregación familiar, que podrían explicar una predisposición geográfica o étnica, resulta más razonable pensar que el origen extranjero del paciente supone un mayor “riesgo” de presentar patología benigna y no al contrario, en virtud del mayor porcentaje de diagnósticos de linfadenitis reactiva y tuberculosis en este grupo poblacional.

Uno de los puntos más importantes que recalcan los textos y revisiones generales en el diagnóstico diferencial del síndrome adenopático se centra en la exploración exhaustiva de todas las áreas ganglionares accesibles al examen físico general, para detectar a los pacientes con linfadenopatía generalizada, y el territorio de drenaje del ganglio afecto^{1,3,14}, en la búsqueda activa de patología inflamatoria, infecciosa o tumoral. En la presente serie se refleja en la historia clínica la existencia de patología local en el territorio de drenaje únicamente en 28 pacientes (8.26 %). Sin embargo, es muy probable que esta cifra esté infraestimada, puesto que en numerosos casos no se menciona la realización de exploraciones locales, a excepción de las biopsias realizadas por el Servicio de Otorrinolaringología, donde de forma prácticamente sistemática se procede con anterioridad al examen del área

ORL. Es frecuente por otro lado la ausencia en la historia clínica de referencias a la exploración de la piel (incluyendo el cuero cabelludo), de las mamas ante la presencia de adenopatías axilares o de la región ano-rectal y genital en los sujetos con adenopatías inguinales. Es por tanto difícil de establecer la importancia real de estos hallazgos tras el análisis estadístico de los datos.

De igual modo, son muy escasas las referencias en las historias clínicas de los pacientes a otros datos de la exploración y la anamnesis que podrían tener relevancia clínica, como la consistencia del ganglio, su grado de fijación a planos profundos o la presencia de otros síntomas generales como el prurito o la diaforesis. El carácter retrospectivo de este estudio impide obtener conclusiones en relación con estas circunstancias y las reseñadas en el párrafo anterior.

Finalmente, en el análisis estadístico de los datos se ha intentado diseñar un modelo matemático predictivo para diferenciar a los pacientes con patología maligna del resto, siguiendo una metodología similar a la propuesta en los trabajos de Slap *et al*⁴ y Vassilakopoulos *et al*¹³. Al igual que en ambos trabajos, se obtuvieron las variables de mayor significación a partir del análisis de regresión logística de un primer grupo de 176 pacientes (años 2007-2008) para su posterior validación en el grupo restante de 163 pacientes (años 2009-2011). La reducción del número de pacientes a cerca de la mitad en el grupo de derivación contribuyó a que el número de variables asociadas de forma independiente al riesgo de neoplasia se redujera también, si bien esto también simplifica el cálculo final. Estas variables fueron la edad superior a 40 años, el diámetro superior a 20 mm, la existencia de antecedentes oncológicos y la presencia de adenopatías centrales.

Los resultados de la aplicación de este modelo matemático, considerados desde un punto de vista de trascendencia clínica, deben ser considerados subóptimos. Aunque el cálculo matemático es relativamente sencillo, incluso en un punto de corte de probabilidad de neoplasia tan bajo como el 40 % obtendríamos un valor predictivo en torno al 80 %. Esto implicaría que cerca de dos de cada diez pacientes considerados por el modelo matemático como portadores de patología benigna, desaconsejándose por lo

tanto el estudio biopsico, tendrían en realidad un diagnóstico de enfermedad tumoral. Como ejemplo extremo, de entre todos los pacientes en los que no se cumplía ninguna de las cuatro variables mencionadas, todavía cinco de ellos presentarían un diagnóstico de tumor.

Propuesta de algoritmo diagnóstico

El carácter quasi-ubícuo del sistema linfático, no encuadrable de forma concreta en ningún otro órgano o sistema y la variabilidad en cuanto a grupos de edad afectos, conlleva a que participen en el estudio de estos pacientes muy diferentes especialidades médico-quirúrgicas. Este hecho a su vez conduce a una gran heterogeneidad en el enfoque diagnóstico y las vías de derivación. Mientras algunos pacientes son enviados directamente por su médico de Atención Primaria, sin hacer estudios diagnósticos previos, para ser biopsiados (por el cirujano general en tres cuartas partes de los casos de nuestra serie), otros pasan primero por ser valorados por otros especialistas (pediatras, hematólogos, otorrinolaringólogos, internistas...). Además, la decisión de biopsiar pasa en muchas ocasiones por criterios subjetivos como la consistencia del ganglio, el tiempo prolongado de evolución o incluso el grado de ansiedad del paciente por miedo a padecer una enfermedad maligna.

En el caso del estudio diagnóstico del síndrome adenopático, combinando los datos y conclusiones del presente estudio y la experiencia clínica plasmada en la literatura, podemos plantear un algoritmo diagnóstico que sirva de apoyo en el razonamiento clínico y la toma de decisiones desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. El objetivo prioritario iría en este caso encaminado a la detección lo más precoz posible de aquellos pacientes con procesos neoplásicos, con el fin de evitar que una demora en el diagnóstico condicionara un peor pronóstico, al implicar una progresión en el estadio de la enfermedad. Este objetivo conduciría a adoptar una estrategia poco restrictiva en cuanto a la indicación de estudios biopsicos en comparación con otros algoritmos propuestos^{2,3,266,267}. En un segundo término, sin embargo, sería deseable reducir en la medida de lo posible el número de biopsias innecesarias, entendiendo como tales aquellas cuyo resultado

anatomopatológico no condicionara un tratamiento específico o una modificación en la información pronóstica. Esto a su vez conllevaría menores molestias y riesgo de complicaciones para el paciente y un ahorro en el gasto sanitario. Desde un punto de vista metodológico, por otro lado, además de diseñar un algoritmo coste-efectivo, es aconsejable que sea lo más sencillo posible para su aplicabilidad en la práctica clínica diaria, evitando rutas laberínticas o un exceso de pruebas complementarias.

En la figura 62 se muestra esquemáticamente el desarrollo del algoritmo propuesto. Como podemos observar en el mismo el primer paso, aún el más trascendental, debe ser la realización de una historia clínica detallada y una exploración física exhaustiva. Los objetivos fundamentales en esta primera fase consisten en la diferenciación entre un síndrome adenopático local o generalizado (incluyendo en este último término la coexistencia de esplenomegalia), la detección de alteraciones locales en el territorio de drenaje de los ganglios afectos y la identificación de aquellos factores clínicos o epidemiológicos asociados a un mayor riesgo de neoplasia o de enfermedad tuberculosa de acuerdo con todo lo expuesto anteriormente. La realización adicional de radiografía de tórax o de estudio de infección tuberculosa mediante la prueba de Mantoux u otras técnicas alternativas podría obviarse en este primer momento en los casos en los que se detectara una patología local en el territorio de drenaje del ganglio. Por otro lado, en ausencia de dichas alteraciones locales, sería aconsejable realizar un estudio analítico básico, no incluido en el esquema con el objeto de simplificarlo visualmente. Este estudio incluiría únicamente un hemograma con estudio microscópico de una extensión de sangre periférica y una batería bioquímica básica con enzimas hepáticas y determinación de LDH.

El siguiente paso se centraría en detectar aquellos pacientes con factores de riesgo para tuberculosis o cáncer. Cobra aquí importancia la tuberculosis ganglionar debido a su considerable prevalencia en nuestro entorno (uno de cada diez pacientes en la presente serie) y a la proporción de población extranjera encontrada. Con respecto a esta última circunstancia, ya hemos comentado que no pueden equipararse todos los individuos extranjeros en cuanto al riesgo de padecer linfadenitis tuberculosa, por lo que este riesgo

debe considerarse sobre todo en aquellos procedentes de Asia, América y África. Ante la sospecha clínica de tuberculosis, el estudio diagnóstico inicial recomendado sería la PAAF, recurriendo a la biopsia solo en los casos en los que se encontrase un resultado equívoco o incierto. Por otro lado, en los pacientes con esta sospecha diagnóstica es conveniente asegurarse de que parte de la muestra sea procesada también para estudio microbiológico para *Mycobacterium*, mediante cultivo y técnicas moleculares como la PCR.

En lo que respecta a la sospecha clínica de neoplasia, se han incluido aquellos factores con un riesgo independiente de acuerdo con las conclusiones obtenidas en el análisis de regresión logística, a excepción de la nacionalidad española por los motivos anteriormente expuestos en esta discusión. Siguiendo nuestra estrategia no restrictiva para indicar una biopsia ganglionar, asumimos que el presentar uno solo de estos factores nos debería conducir ya a dicha biopsia. Por otra parte, la presencia de alguna de estas variables motivaría la realización de la biopsia incluso en los casos en los que hubiera una clara relación temporal entre la presencia de las adenopatías y la introducción de alguno de los fármacos asociados con más frecuencia a su aparición e incluso en aquellos pacientes en los que se detectara patología local no tumoral en el territorio de drenaje. Existe cierta limitación en relación con la presencia o no de adenopatías centrales. Dado que de forma rutinaria el único estudio de imagen que se plantea en el algoritmo es la radiografía simple de tórax, esta variable se restringe a la existencia de adenopatías hiliares o mediastínicas lo suficientemente voluminosas para ser detectadas mediante esta técnica. La detección de adenopatías centrales en la región abdominopélvica tendría lugar solamente en los pacientes sometidos a pruebas de imagen de esta localización de forma individualizada de acuerdo con el cuadro clínico global.

En ausencia de factores de riesgo para neoplasia, tras retirar o sustituir los fármacos recientemente introducidos y estudiar y tratar las alteraciones locales detectadas en el territorio de drenaje del ganglio, se propone un período de observación estrecha de dos a cuatro semanas, tras el cual se plantearía un estudio serológico infeccioso en caso de persistir o aumentar las adenopatías, incluyendo la búsqueda de *Toxoplasma*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y VIH. Vemos en la presente serie que estos estudios están habitualmente

infrautilizados y podrían haber evitado a un número razonable de pacientes el someterse a un estudio biópsico. Sólo en caso de resultar negativos estos estudios serológicos se plantearía finalmente la biopsia ganglionar.

En los pacientes con adenopatías generalizadas es importante escoger el territorio ganglionar donde realizar la biopsia para obtener la mayor rentabilidad diagnóstica. De acuerdo con el análisis de los datos de nuestro estudio, que coinciden con las recomendaciones de Habermann *et al*⁵, el área supraclavicular debería ser la primera opción, seguida en orden descendente por las regiones cervical, axilar, epitroclear e inguinal.

En cualquier caso, un algoritmo diagnóstico nunca debe ser tomado de forma ciega o cerrada, con el riesgo que supone de “automatizar” o “robotizar” la práctica clínica habitual y el razonamiento clínico. Más bien hay que considerarlo una herramienta más de apoyo que complementa a la experiencia y buen juicio del clínico, que podrá tener en cuenta otros hallazgos, síntomas o alteraciones analíticas que por no significativos estadísticamente en el presente estudio no deben ser despreciados. Sería deseable diseñar un estudio de forma prospectiva que pudiera recoger información clínica y epidemiológica de forma exhaustiva en todos los pacientes para poder determinar de manera definitiva el peso real de cada una de las variables analizadas. Hay que tener en cuenta además que la aplicabilidad práctica de un algoritmo diagnóstico puede cambiar en otros escenarios u otras áreas geográficas, en virtud de las diferentes prevalencias de las enfermedades y de la variable disponibilidad de recursos técnicos y humanos para su adecuada implantación.

Quedaría por último determinar cuál sería la modalidad de biopsia ganglionar más adecuada a realizar. Frente a la biopsia escisional completa, en los últimos años está adquiriendo cada vez más relevancia la opción de la biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía^{103-105,268,269}, técnica validada e implantada ya en escenarios como el estudio del ganglio centinela axilar en el cáncer de mama^{270,271}. Frente al estudio citológico tendría la ventaja de poder caracterizar la arquitectura del tejido y por tanto tipificar mejor la estirpe celular en el caso de los tumores, ya sean linfomas²⁷²⁻²⁷⁵ o de otro origen. Al obtenerse una mayor cantidad de tejido podrían identificarse también mejor otros

procesos no neoplásicos como la tuberculosis, la enfermedad de Kikuchi¹⁰⁵ o la linfadenitis toxoplásmica. Por otra parte, evitaríamos algunos de los inconvenientes de la biopsia escisional, como son los riesgos inherentes a una intervención quirúrgica y el mayor coste económico, siendo además la técnica más aconsejable en aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico debido a su situación clínica aguda, su edad avanzada o sus comorbilidades²⁷⁴. Seguiría no obstante mostrando ser una técnica subóptima en aquellos casos en los que el ganglio estudiado tuviese una afectación focal o parcheada, pero siempre podría realizarse la biopsia quirúrgica en un segundo tiempo si persistiese la incertidumbre diagnóstica.

La principal limitación del presente estudio deriva de su carácter retrospectivo, por cuanto la información clínica reflejada puede resultar incompleta en lo que respecta a las manifestaciones clínicas o las pruebas de imagen realizadas a cada paciente. El enfoque diagnóstico y el razonamiento clínico difiere sustancialmente en función del especialista responsable del estudio del paciente. Los trabajos realizados en unidades monográficas dedicadas específicamente al estudio de pacientes con adenopatías^{15,85} permiten analizar de forma más homogénea todas las variables potencialmente implicadas al guiarse por protocolos diagnósticos estandarizados aplicados por igual a todos los individuos. En el caso de tratarse de un estudio prospectivo, hubiera sido interesante consignar en todos los pacientes otras variables clínicas con potencial influencia en el riesgo de presentar una patología maligna, como la presencia de prurito o sudoración entre los síntomas o la consistencia del ganglio en la exploración física.

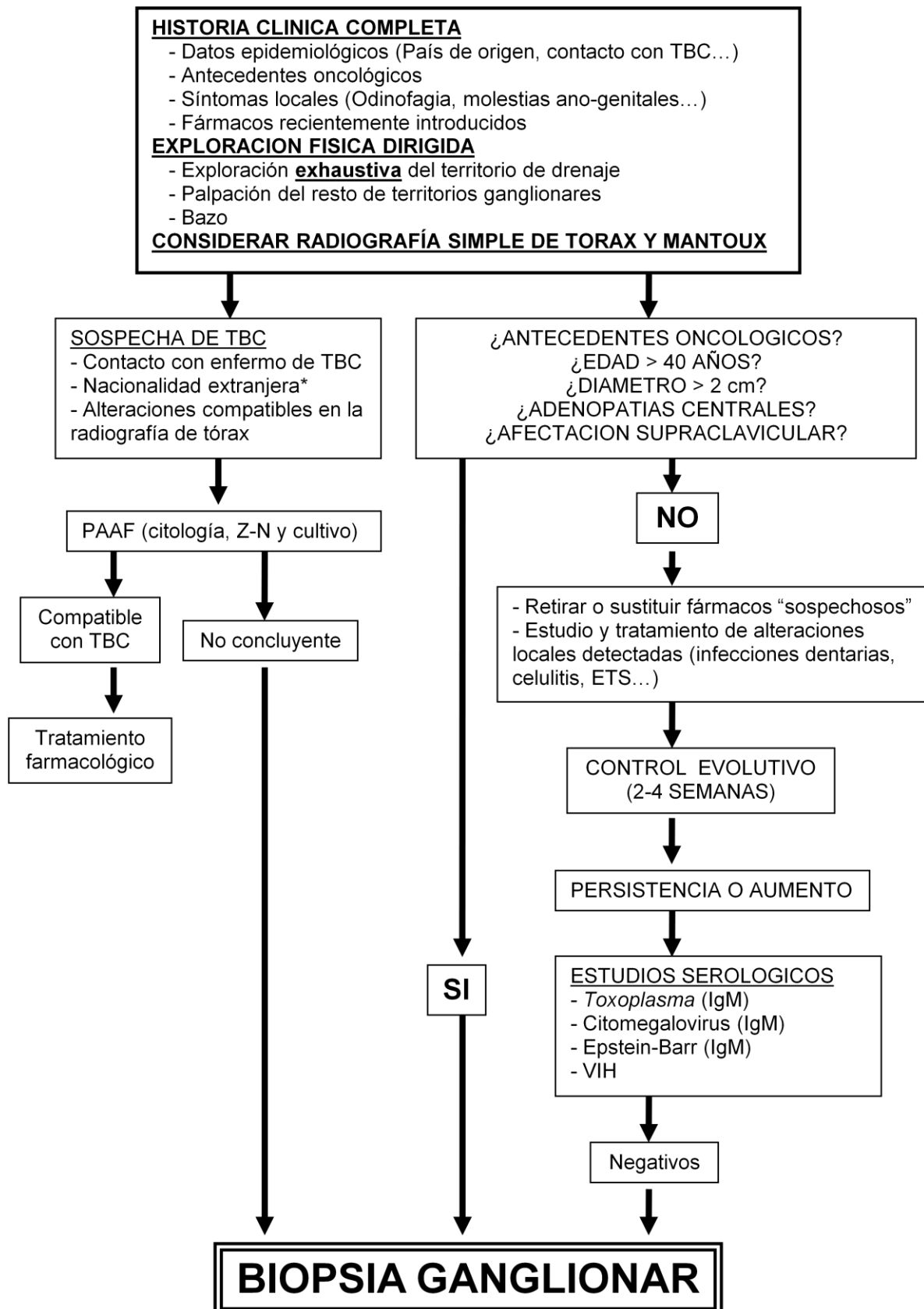


Figura 62 (página anterior). Algoritmo diagnóstico en el paciente con adenopatías. En ausencia de patología local evidente en el territorio de drenaje del ganglio, debería determinarse un estudio analítico inicial que incluyese hemograma, frotis de sangre periférica y bioquímica básica con enzimas hepáticas y LDH. En caso de existir linfadenopatía generalizada, el orden de preferencia de la localización del ganglio a biopsiar sería: supraclavicular, cervical, axilar, epitroclear e inguinal. *Dentro de la nacionalidad extranjera, en relación con el riesgo de tuberculosis (TBC), podrían excluirse los países con baja prevalencia de la infección, como son las regiones de Norteamérica y Europa Occidental. PAAF: Punción-aspiración con aguja fina. Z-N: Tinción de Ziehl-Neelsen. ETS: Enfermedades de transmisión sexual. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

CONCLUSIONES

- 1) La biopsia escisional de ganglios linfáticos periféricos con fines diagnósticos es una técnica poco frecuente en el quehacer diario de los servicios quirúrgicos. Durante el período de estudio se realizaron en nuestra institución 339 biopsias, cerca de 68 casos al año, lo que supone en torno a 25-30 procedimientos por cada 10.000 intervenciones quirúrgicas anuales.
- 2) Cerca de la mitad de los pacientes presentaban una enfermedad tumoral y en dos terceras partes de ellos se trataba de un linfoma. En una cuarta parte se observaron cambios reactivos inespecíficos y en uno de cada diez casos se detectó una tuberculosis ganglionar.
- 3) La proporción de los diagnósticos principales no ha variado significativamente a lo largo del tiempo, apreciándose una leve tendencia al descenso de los casos de linfoma y linfadenitis reactiva y al aumento de los tumores no linfomatosos.
- 4) La proporción de varones y mujeres fue similar en el caso de los tumores no linfomatosos, la tuberculosis ganglionar, la linfadenitis reactiva y los linfomas considerados globalmente. Existía una predominancia del sexo masculino en la enfermedad de Hodgkin y del sexo femenino en la linfadenitis toxoplásmica y la enfermedad de Kikuchi.
- 5) Los pacientes con linfadenitis tuberculosa y reactiva inespecífica y aquellos con enfermedad de Hodgkin eran en promedio más jóvenes que aquellos con linfomas no-Hodgkin y tumores no linfomatosos.
- 6) Aproximadamente uno de cada cinco pacientes tenían origen extranjero, siendo los diagnósticos más frecuentes en esta población la linfadenitis reactiva inespecífica y la tuberculosis ganglionar.
- 7) Alrededor de uno de cada diez pacientes estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los diagnósticos más frecuentes en este grupo fueron el linfoma, la linfadenitis reactiva inespecífica, la tuberculosis y el sarcoma de Kaposi.
- 8) En un tercio de los pacientes se efectuó un estudio citológico mediante PAAF antes de la biopsia, sin poder llegarse a un diagnóstico definitivo a través

de esta técnica en algo más de la mitad de los casos. Por otro lado, en una de cada tres citologías informadas como benignas la biopsia reveló en último término una enfermedad neoplásica. Se trata por tanto de una técnica en general poco recomendable en nuestro entorno y que podría conducir a un retraso significativo en el diagnóstico y ulterior tratamiento de los procesos tumorales.

9) La prevalencia de tuberculosis ganglionar está aumentada en los pacientes de origen extranjero y en los infectados por el VIH. Suele manifestarse como un síndrome adenopático loco-regional, indoloro, con pocos síntomas sistémicos y varios meses de evolución. En menos de la mitad de los casos se acompaña de alteraciones pulmonares sugestivas de tuberculosis pulmonar y en aproximadamente la mitad de los pacientes no se llega a aislar *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo ni a detectar formas bacilares en la biopsia, basándose el diagnóstico en la presencia de una histología compatible.

10) Los factores asociados de forma independiente a un mayor riesgo de encontrar un proceso neoplásico en la biopsia ganglionar son: una edad superior a los 40 años, la existencia de antecedentes oncológicos, la presencia de adenopatías centrales, un diámetro máximo del ganglio superior a 20 mm y la localización supraclavicular. El origen extranjero del paciente supondría una mayor probabilidad de encontrar una patología benigna. Reuniendo estas variables y otros parámetros clínicos y epidemiológicos se propone un modelo matemático y un algoritmo diagnóstico que pueda emplearse como herramienta de apoyo a la hora de evitar biopsias ganglionares innecesarias y al mismo tiempo reducir la demora, en la medida de lo posible, en la realización de dicho procedimiento en aquellos pacientes con una enfermedad tumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
2. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002;66:2103-10.
3. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998;58(6):1313-1320.
4. Slap GB, Brooks JSJ, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 1984;252(10):1321-1326.
5. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:723-732.
6. Motyckova G, Steensma DP. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly? *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:395-408.
7. Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2012.
8. Rozman C. Farreras-Rozman. *Medicina interna*. 17^a ed. Barcelona: Elsevier, 2012.
9. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, editors. *Oxford textbook of medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010.
10. Allhiser JN, McKnight TA, Shank JC. Lymphadenopathy in a family practice. *J Fam Pract* 1981;12:27-32.
11. Williamson HA. Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases. *J Fam Pract* 1985;20:449-458.
12. Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract* 1988;27:373-376.
13. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine* 2000;79(5):338-347.
14. Lerberg KMG, Stiles M, Johnson S, Crawford P. What evaluation is best for an isolated, enlarged cervical lymph node? *J Fam Pract* 2007;56(2):147-148.
15. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20(6):570-582.
16. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck. A

meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer* 2012;12:236.

17. Scaranelo AM, Eiada R, Jacks LM, Kulkarni SR, Crystal P. Accuracy of unenhanced MR imaging in the detection of axillary lymph node metastasis: study of reproducibility and reliability. *Radiology* 2012;262(2):425-434.

18. Altuna Mariezkurrena X, Henríquez Alarcón M, Zulueta Lizaur A, Veá Orte J, Algaba Guimerá J. Palpación y TC para evaluar las adenopatías cervicales en los tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:182-189.

19. Vandecaveye V, De Keyzer F, Hermans R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in neck lymph adenopathy. *Cancer Imaging* 2008;8:173-180.

20. Ahuja AT, Ying M, Ho SSY, Metreweli C. Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clin Radiol* 2001;56:197-201.

21. Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR* 2001;176:1019-1024.

22. Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. Part I: Normal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:351-358.

23. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: Abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-366.

24. Slaisova R, Benda K, Jarkovsky J, Petrasova H, Szturz P, Valek V. Contrast-enhanced ultrasonography compared to gray-scale and power doppler in the diagnosis of peripheral lymphadenopathy. *Eur J Radiol* 2013;82:693-698.

25. Aoki T, Moriyasu F, Yamamoto K, Shimizu M, Yamada M, Imai Y. Image of tumor metastasis and inflammatory lymph node enlargement by contrast-enhanced ultrasonography. *World J Radiol* 2011;3(12):298-305.

26. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP. Computed body tomography with MRI correlation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

27. Prokop M, Galanski M. Spiral and multislice computed tomography of the body. New York: Thieme, 2003.

28. Sakai O, Curtin HD, Romo LV, Som PM. Lymph node pathology. Benign proliferative, lymphoma, and metastatic disease. *Radiol Clin N Am* 2000;38(5):979-998.

29. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM *et al*. The lymphatic system: a historical perspective. *Clinical Anatomy* 2011;24:807-816.
30. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;50(1-2):3-20.
31. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 22 Virchow node. *Oral Diseases* 2012;18:107-108.
32. Hodgkin T. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:68–114.
33. Starling EH. On the absorption of fluids from connective tissue spaces. *J Physiol (Lond.)* 1896;19:312-326.
34. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol* 2011;193(4):607-618.
35. Blum KS, Pabst R. Keystones in lymph node development. *J Anat* 2006;209:585-595.
36. Sainte-Marie G. The lymph node revisited: Development, morphology, functioning, and role in triggering primary immune responses. *Anat Rec* 2010;293:320-337.
37. Testut L. *Tratado de anatomía humana*. Barcelona: Editorial Salvat, 1901.
38. Latarjet M, Ruiz Liard A editores. *Anatomía humana*. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1995.
39. Gray H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. Standring S editor. London: Elsevier, 2008.
40. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
41. Koning JJ, Mebius RE. Interdependence of stromal and immune cells for lymph node function. *Trends Immunol* 2012;33(6):264-270.
42. Mueller SN, Germain RN. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9(9):618–629.
43. Gray EE, Cyster JG. Lymph node macrophages. *J Innate Immun* 2012;4(5-6):424-436.

44. Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1902;1:367-391.
45. Albrecht I, Christofori G. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in development and cancer. *Int J Dev Biol* 2011;55:483-494.
46. Martínez-Corral I, Makinen T. Regulation of lymphatic vascular morphogenesis: Implications for pathological (tumor) lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2013;319:1618-1625.
47. Cupedo T. Human lymph node development: An inflammatory interaction. *Immunol Lett* 2011;138(1):4-6.
48. Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R, editors. Textbook of physiology. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989.
49. Young AJ. The physiology of lymphocyte migration through the single lymph node *in vivo*. *Semin Immunol* 1999;11:73-83.
50. Gowans JL. The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats. *Br J Exp Pathol* 1957;38:67-78.
51. Buettner M, Bode U. Lymph node dissection. Understanding the immunological function of lymph nodes. *Clin Exp Immunol* 2012;169:205–212.
52. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: Anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254:31-46.
53. Farnsworth RH, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic endothelium: An important interactive surface for malignant cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:51-60.
54. He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1654:3-12.
55. Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? *Cell Cycle* 2006;5:812-817.
56. McAllaster JD, Cohen MS. Role of the lymphatics in cancer metastasis and chemotherapy applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:867-875.
57. Achen MG, Stacker SA. Tumor lymphangiogenesis and metastatic spread- New players begin to emerge. *Int J Cancer* 2006;119:1755-1760.

58. Schoppmann SF. Lymphangiogenesis, inflammation and metastasis. *Anticancer Res* 2005;25:4503-4511.
59. Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res* 2001;7(3):462-468.
60. Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, Lohmüller C, Schildberg C, Naschberger E *et al.* Molecular mechanisms of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:614-623.
61. Van Trappen PO, Pepper MS. Lymphatic dissemination of tumour cells and the formation of micrometastases. *Lancet Oncol* 2002;3:44-52.
62. Van den Eynden GG, Van der Auwera I, Colpaert CG, Dirix LY, Van Marck EA, Vermeulen PB. Letter to the Editor: Lymphangiogenesis in primary breast cancer. *Cancer Lett* 2007;256:279-281.
63. Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C *et al.* Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002;161:947-956.
64. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, Alitalo K. Lymphatic vasculature: Development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol* 2004;25:387-395.
65. Tran Cao HS, McElroy M, Kaushal S, Hoffman RM, Bouvet M. Imaging of the interaction of cancer cells and the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:886-889.
66. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C *et al.* The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-946.
67. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.
68. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
69. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-399.
70. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.

71. Sato K. Current technical overviews of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:354-361.
72. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations. *Surg Oncol* 2012;21:196-200.
73. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cir Esp* 2007;82:146-149.
74. Pals ST, de Gorter DJJ, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. *Blood* 2007;110:3102-3111.
75. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999;341(20):1520-1529.
76. Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. *Blood* 2012;119(16):3659-3667.
77. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3424-3431.
78. Limpens J, Stad R, Vos C, de Vlaam C, de Jong D, van Ommen GJ *et al.* Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. *Blood* 1995;85(9):2528-2536.
79. Mourcin F, Pangault C, Amin-Ali R, Amé-Thomas P, Tarte K. Stromal cell contribution to human follicular lymphoma pathogenesis. *Front Immunol* 2012;3:280.
80. Kirk RM, Williamson RCN, editors. *General surgical operations*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
81. García del Moral R. *Laboratorio de Anatomía Patológica*. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1993.
82. Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's basic pathology. A text, atlas and review of histopathology*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009.
83. Bancroft JD, Gamble M, editors. *Theory and practice of histological techniques*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
84. Ellison E, LaPuerta P, Martin SE. Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration. *Head Neck* 1999;21:239-246.

85. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, Norman AR, Wotherspoon A, Trott P *et al.* Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer* 2003;88:354-361.
86. Gascón J. Enfermedades infecciosas e inmigración. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):535-9.
87. Roca C, de Balanzó X. Enfermedades importadas en inmigrantes: mito y realidad. *An Sist Sanit Navar* 2006;29(Supl 1):139-144.
88. Jansá JM, García de Olalla P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. *Gac Sanit* 2004;18(Supl):207-13.
89. Zamarrón Fuertes P, Pérez-Ayala A, Pérez Molina JA, Norman FF, Monge-Maíllo B, Navarro M *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of imported infectious diseases in Spanish travelers. *J Travel Med* 2010;17(5):303–309.
90. Vázquez Villegas J. Atención de las enfermedades importadas. *Aten Primaria* 2010;42(9):449–451.
91. Ramos JM, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Enfermedades importadas y no importadas en la población inmigrante. Una década de experiencia desde una unidad de enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(3):185–192.
92. Herbingen KH, Drerup L, Alberer M, Nothdurft, von Sonnenburg F, Löscher T. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med* 2012;19(3):150-157.
93. Postigo C. Enfermedades de transmisión sexual e inmigración en España. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:513-7.
94. Fundación Jiménez Díaz U.T.E. Memoria de Actividad 2007. Ed: Ibáñez & Plaza Asociados, S.L.
95. Fundación Jiménez Díaz U.T.E. Memoria de Actividad 2008. Ed: Ibáñez & Plaza Asociados, S.L.
96. Fundación Jiménez Díaz U.T.E. Memoria de Actividad 2009. Edición electrónica: Corporación Multimedia.
97. Fundación Jiménez Díaz U.T.E. Memoria de Actividad 2010. Edición electrónica: Digital_Cual.
98. Fundación Jiménez Díaz U.T.E. Memoria de Actividad 2011. Edición electrónica: Digital_Cual.

99. Hosmer DW, Lemeshow S, editors. Applied logistic regression. New Jersey: Wiley-Interscience, 2000.
100. Lee YTN, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol* 1980;14:53-60.
101. Anthony PP, Knowles SAS. Lymphadenopathy as a primary presenting sign: a clinicopathological study of 228 cases. *Br J Surg* 1983;70:412-414.
102. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. *Natl Med J India* 2007;20(2):78-80.
103. Kim BM, Kim EK, Kim MJ, Yang WI, Park CS, Park SI. Sonographically guided core needle biopsy of cervical lymphadenopathy in patients without known malignancy. *J Ultrasound Med* 2007;26(5):585-91.
104. Yuan J, Li XH. Evaluation of pathological diagnosis using ultrasonography-guided lymph node core-needle biopsy. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(6):690-4.
105. Song JY, Cheong HJ, Kee SY, Lee J, Sohn JW, Kim MJ *et al.* Disease spectrum of cervical lymphadenitis: analysis based on ultrasound-guided core-needle gun biopsy. *J Infect* 2007;55:310-316.
106. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1995;39(1):76-81.
107. Selby CD, Marcus HS, Toghil PJ. Enlarged epitrochlear lymph nodes: an old physical sign revisited. *J R Coll Physicians Lond* 1992;26(2):159-161.
108. Ozcan Kara P, Kaya B, Kara Gedik G, Sari O. Epitrochlear and axillary lymph node visualization on FDG-PET/CT imaging in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30(3):168-170.
109. Garg PK, Kumar A. Tubercular epitrochlear lymphadenopathy. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13(3):177-8.
110. Catalano O, Nunziata A, Saturnino PP, Siani A. Epitrochlear lymph nodes: anatomy, clinical aspects, and sonography features. Pictorial essay. *J Ultrasound* 2010;13:168-174.
111. Gielen J, Wang XL, Vanhoenacker F, De Schepper H, De Beuckeleer L, Vandevenne J *et al.* Lymphadenopathy at the medial epitrochlear region in cat-scratch disease. *Eur Radiol* 2003;13(6):1363-9.

112. Lioe TF, Elliott H, Allen DC, Spence RAJ. The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy; uses and limitations of the technique. *Cytopathology* 1999;10:291-197.
113. Gupta AK, Nayar M, Chandra M. Reliability and limitations of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathies. An analysis of 1,261 cases. *Acta Cytol* 1991;35(6):777-83.
114. Ryd W, Hagmar B, Eriksson O. Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1983;91:17-21.
115. Roussel F, Dalion J, Benozio M. The risk of tumoral seeding in needle biopsies. *Acta Cytol* 1989;33(6):936-9.
116. Lundstedt C, Stridbeck H, Andersson R, Tranberg KG, Andrén-Sandberg A. Tumor seeding occurring after fine-needle biopsy of abdominal malignancies. *Acta Radiol* 1991;32(6):518-20.
117. Robinson AJ, Brown AP. Tumour seeding in a case of malignant melanoma due to fine needle aspiration of a lymph node. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(7):e571-2.
118. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3046-52.
119. Roh JL, Lee YW, Kim JM. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):817-21.
120. Ramzy I, Rone R, Schultenover SJ, Buhaug J. Lymph node aspiration biopsy. Diagnostic reliability and limitations- An analysis of 350 cases. *Diagn Cytopathol* 1985;1(1):39-45.
121. Santos JE, Leiman G. Nonaspiration fine needle cytology. Application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol* 1988;32(3):353-6.
122. Sajeev S, Siddaraju N. A Comparative analysis of fine-needle capillary Cytology vs. fine-needle aspiration cytology in superficial lymph node lesions. *Diagn Cytopathol* 2009;37:787-791.
123. Nasuti JF, Yu G, Boudousquie A, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology* 2000;11(1):18-31.
124. Picardi P, Del Vecchio L, De Renzo A, Zeppa P, Luciano L, Rotoli B. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology combined with flow

cytometric immunophenotyping for rapid characterization of deep-seated non-Hodgkin's lymphoma recurrence. *Haematologica* 2003;88(3):356-8.

125. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: a review of 127 cases. *Diagn Cytopathol* 2001;24:1-10.

126. Tani EM, Christensson B, Porwit A, Skoog L. Immunocytochemical analysis and cytomorphologic diagnosis on fine needle aspiration of lymphoproliferative disease. *Acta Cytol* 1988;32:209-215.

127. Oertel J, Oertel B, Kastner M, Lobeck H, Huhn D. The value of immunocytochemical staining of lymph node aspirates in diagnostic cytology. *Br J Haematol* 1988;70:307-316.

128. Davey DD, Kamat D, Zaleski S, Goeken J, Dick FR. Analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement in cytologic specimens. *Acta Cytol* 1989;33:583-590.

129. Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, Fanning TV, Lukeman JL, Ordoñez NF, Cabanillas FF. Morphologic and immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytol* 1990;34(3):311-322.

130. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):555-62.

131. Lazarus AA, Thilagar B. Tuberculous lymphadenitis. *Dis Mon* 2007;53(1):10-5.

132. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-52.

133. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):289-93.

134. Turner JJ, Hughes AM, Kricker A, Milliken S, Grulich A, Kaldor J *et al.* WHO Non-Hodgkin's lymphoma classification by criterion-based report review followed by targeted pathology review: an effective strategy for epidemiology studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2213-2219.

135. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA *et al.* Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from

the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007;110(2):695-708.

136. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:30-44.

137. Nimmagadda RB, Digumarti R, Nair R, Bhurani D, Raina V, Aggarwal S *et al.* Histopathological pattern of lymphomas and clinical presentation and outcomes of diffuse large B cell lymphoma: A multicenter registry based study from India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(4):299-304.

138. Krol ADG, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Non-Hodgkin's lymphoma in The Netherlands: results from a population based registry. *Leuk Lymphoma* 2003;44(3):451-458.

139. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma- a review. *Acta Oncologica* 2006;45:258-271.

140. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.

141. Zucca E, Rohatiner A, Magrath I, Cavalli F. Epidemiology and management of lymphoma in low-income countries. *Hematol Oncol* 2011;29:1-4.

142. Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2013;49(2):133-138.

143. Levi I, Feuchtwanger M, Rabinovich A, Grotto I. Clinical and epidemiologic characteristics of non Hodgkin's lymphoma in Bedouins in the south of Israel. *SpringerPlus* 2013;2:672.

144. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47(2):92-104.

145. Glaser SL, Jarrett RF. The Epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:401-416.

146. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:206-216.

147. Huang X, Nolte I, Gao Z, Vos H, Hepkema B, Poppema S *et al.* Epidemiology of classical lymphoma and its association with Epstein Barr virus in Northern China. *PLoS One* 2011;6(6):e21152.

148. Ewing JC, White JM, Rattray A, Lessells A, Mackie MJ. Total registration of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease in Scotland: effect of deprivation and caseload on outcome. *Hematology* 2003;8(4):211-220.
149. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005;37(6):409-419.
150. Goli AK, Koduri M, Goli SA, Byrd RP, Roy TM. Epitrochlear lymph node: an unusual physical finding in lymphoma with important clinical significance. *Tenn Med* 2006;99(9):35-36.
151. Chang BK, Backstrand KH, Ng AK, Silver B, Hitchcock SL, Mauch PM. Significance of epitrochlear lymph node involvement in Hodgkin disease. *Cancer* 2001;91(7):1213-1218.
152. Weiss RB, Jenkins JJ. Hodgkin's disease presenting in epitrochlear lymph nodes. *South Med J* 1977;70(4):513-515.
153. Kidner TB, Yoon JL, Faries MB, Morton DL. Epitrochlear sentinel lymph nodes in melanoma: interval or independent? *Am Surg* 2012;78(6):702-705.
154. Hunt JA, Thompson JF, Uren RF, Howman-Giles R, Harman CR. Epitrochlear lymph nodes as a site of melanoma metastasis. *Ann Surg Oncol* 1998;5(3):248-252.
155. Malin A, Ternouth I, Sarbah S. Epitrochlear lymph nodes as marker of HIV disease in sub-Saharan Africa. *BMJ* 1994;309(6968):1550-1.
156. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
157. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):348-61.
158. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368(8):745-755.
159. Orcau A, Caylà JA, Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(Supl 1):2-7.
160. Greenaway C, Sandoe A, Vissandjee B, Kitai I, Gruner D, Wobeser W *et al*. Tuberculosis: evidence review for newly arriving immigrants and refugees. *CMAJ* 2011;183(12):E939-951.

161. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SNJ, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2010;35:1336-1345.
162. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clinicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(6):315-8.
163. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. Disponible en: <http://www.eurotb.org/>.
164. Sanz-Peláez O, Caminero-Luna JA, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc)* 2006;126(7):259-69.
165. del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in spanish children. A Three-Decade Review. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:648-651.
166. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:350-362.
167. Behr MA, Waters WR. Is tuberculosis a lymphatic disease with a pulmonary portal? *Lancet Infect Dis* 2014;14(3):250-5.
168. Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, Schechter G. Contemporary management of cervical tuberculosis. *Laryngoscope* 1992;102:60-64.
169. Fain O, Lortholary O, Djouab M, Amoura I, Babinet P, Beaudreuil J *et al.* Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:162-165.
170. Singh KK, Muralidhar M, Kumar A, Chattopadhyaya TK, Kapila K, Singh MK *et al.* Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in granulomatous lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 2000;53:355-361.

171. Thakur B, Mehrotra R, Singh Nigam J. Correlation of various techniques in diagnosis of tuberculous lymphadenitis on fine needle aspiration cytology. *Pathol Res Int* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824620>.
172. Patiño S, Alamo L, Cimino M, Casart Y, Bartoli F, García MJ, *et al*. Autofluorescence of mycobacteria as a tool for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3296-3302.
173. González OY, Teeter LD, Thanh BT, Musser JM, Graviss EA. Extrathoracic tuberculosis lymphadenitis in adult HIV seronegative patients: a population-based analysis in Houston, Texas, USA. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:987-993.
174. Kikuchi, M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. A clinico-pathological study. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-380.
175. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naika* 1972;30:920-927.
176. Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54:246-253.
177. Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K *et al*. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292-299.
178. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003;53(4):221-226.
179. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):50-54.
180. Patra A, Bhattacharya SK. SLE developing in a follow-up patient of Kikuchi's disease: A rare disorder. *J Clin Diagn Res* 2013;7(4):752-3.
181. Tumiatl B, Casoli P, Perazzoli F, Cavazza A. Necrotizing lymphadenitis in systemic lupus erythematosus Kikuchi's disease or a Kikuchi's-like disease? *J Clin Rheumatol* 1999;5(3):121-5.

182. el-Ramahi K, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3(5):409-11.
183. Tsang WY, Chan JK. Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis. A report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1994 Oct;102(4):454-8.
184. Das DK, Haji BI, Al-Boijan RA, Sheikh ZA, Pathan SK, Mannan AA. Kikuchi-Fujimoto disease in fine needle aspiration smears: a clinico-cytologic study of 18 pediatric cases and correlation with 68 adult patients. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(3):333-8.
185. Tong TR, Chan OW, Lee KC. Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001;45(6):953-7.
186. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):264-296.
187. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-1976.
188. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39:1385-1394.
189. Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol* 2012;34(6):793-813.
190. Montoya JG, Berry A, Rosso F, Remington JS. The differential agglutination test as a diagnostic aid in cases of toxoplasmic lymphadenitis. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1463-1468.
191. Eapen M, Mathew CF, Aravindan KP. Evidence based criteria for the histopathological diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 2005;58:1143-1146.
192. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 1995;20:781-790.
193. Riquelme Bravo E, Bartolomé Alvarez J, Lorente Ortuño S, Crespo Sánchez MD. Linfadenopatías por *Toxoplasma gondii* en un hospital general. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(9):590-594.

194. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis* 2010;14S:e67-e69. doi:10.1016/j.ijid.2009.11.015.
195. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9:754-774.
196. Durlach RA, Kaufer F, Carral L, Hirt J. Toxoplasmic lymphadenitis. Clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:625-631.
197. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Mod Pathol* 2013;26:S88-S96.
198. Monaco SE, Khalbuss WE, Pantanowitz L. Benign non-infectious Causes of lymphadenopathy: a review of cytomorphology and differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2012;40:925-938.
199. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364(20):1943-54.
200. Stekler J, Collier AC. Primary HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1(2):68-73.
201. Repiso-Jiménez JB, Fernandez-Morano T, Rivas-Ruiz F, de Troya-Martina M. Análisis de la población con infección genital por *Chlamydia trachomatis* en una consulta de enfermedades de transmisión sexual. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(8):774-779.
202. López-Vicente J, Rodríguez-Alcalde D, Hernández-Villalba L, Moreno-Sánchez D, Lumbreras-Cabrera M, Barros-Aguado C *et al*. Proctitis as the clinical presentation of lymphogranuloma venereum, a re-emerging disease in developed countries. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(1):59-62.
203. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, Moi H, White JA. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. doi: 10.1111/jdv.12461.
204. Reyes-Urueña JM, Garcia DE Olalla P, Vall-Mayans M, Arando M, Caballero E, Cayla JA. Lymphogranuloma venereum in Barcelona, 2007-2012: the role of seroadaptation in men who have sex with men. *Epidemiol Infect* 2014. doi:http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814000545.
205. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 2008;121(5):e1413-25.

206. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician* 2011;83(2):152-5.
207. Margileth AM. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2(2):141-146.
208. Shin OR, Kim YR, Ban TH, Lim T, Han TH, Kim SY *et al.* A case report of seronegative cat scratch disease, emphasizing the histopathologic point of view. *Diagn Pathol* 2014;9:62. doi: 10.1186/1746-1596-9-62.
209. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4.
210. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-1192.
211. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol* 2012;29(4):191-196.
212. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
213. Perez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 2013;32:1267-1273.
214. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-81.
215. European Commission. Demography report 2010 — Older, more numerous and diverse Europeans. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Disponible en: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KE-ET-10-001/EN/KE-ET-10-001-EN.PDF.
216. Encuesta Nacional de Inmigrantes 2007: una monografía. Instituto Nacional de Estadística. Madrid, 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/p319&file=inebase>.
217. Instituto Nacional de Estadística. Padrón Municipal. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/p04/provi&file=pcaxis>.

218. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud. España 2012 [monografía en Internet]. Madrid; 2012. Disponible en: www.msssi.gob.es.
219. Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M *et al*. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(9):528-534.
220. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* 2012;26(10):1205-13.
221. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier, 2010.
222. Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczak Palter D, Miró Meda JM, editores. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 12ª ed. Barcelona: Antares, 2013.
223. Lederman MM, Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis. *Semin Immunol* 2008;20(3):187-95.
224. Gill PS, Arora DR, Arora B, Gill M, Gautam V, Karan J *et al*. Lymphadenopathy: An important guiding tool for detecting hidden HIV-positive cases: A 6-year study. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2007;6(4):269-72.
225. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2013. Disponible en http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf
226. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL *et al*. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet* 2012;380(9839):367-77.
227. Diez M, Garriga C, Pons M, Ten A, Marcos H, Gutiérrez G *et al*. A low-cost, sustainable, second generation system for surveillance of people living with HIV in Spain: 10-year trends in behavioural and clinical indicators, 2002 to

2011. Euro Surveill 2014;19(20):pii=20805. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20805>.
228. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Madrid Nov 2011. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio_2011.pdf.
229. Garriga C, Díez M (Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII –Ministerio de Economía y Competitividad / Plan Nacional sobre el Sida – Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2011. Análisis de la evolución 2000-2011. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2011.pdf>.
230. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000;14(8):959-969.
231. Vance DE, McGuinness T, Musgrove K, Orel NA, Fazeli PL. Successful aging and the epidemiology of HIV. Clin Interv Aging. 2011;6:181-92.
232. Pivnik AV, Korovushkin VG, Parkhomenko VN, Tonkoglaz VN, Pavlova LE, Litvinova NG *et al*. Differential diagnosis of lymphadenopathy in HIV/AIDS. Ter Arkh 2006;78(4):28-32.
233. Lowe SM, Kocjan GI, Edwards SG, Miller RF. Diagnostic yield of fine-needle aspiration cytology in HIV-infected patients with lymphadenopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2008;19(8):553-6.
234. Kamana NK, Wanchu A, Sachdeva RK, Kalra N, Rajawanshi A. Tuberculosis is the leading cause of lymphadenopathy in HIV-infected persons in India: results of a fine-needle aspiration analysis. Scand J Infect Dis 2010;42(11-12):827-30.
235. Sarma PK, Chowhan AK, Agrawal V, Agarwal V. Fine needle aspiration cytology in HIV-related lymphadenopathy: experience at a single centre in north India. Cytopathology 2010;21(4):234-9.

236. Lu XC, Deng JN, Huang AC, Li XQ, Mou MH, Ou RZ *et al.* Clinicopathologic correlation between CD4-positive T lymphocyte counts and superficial lymphadenopathy in HIV-positive/AIDS patients. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011;40(9):622-5.
237. Bogoch II, Andrews JR, Nagami EH, Rivera AM, Gandhi RT, Stone D. Clinical predictors for the etiology of peripheral lymphadenopathy in HIV-infected adults. *HIV Med* 2013;14(3):182-186.
238. Dham A, Peterson BA. Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:354-359.
239. Cronin DMP, Warnke RA. Castleman disease. An update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16:236–246.
240. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:103-8.
241. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V *et al.* An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2010;51(3):350-8.
242. Ray A, Marshall V, Uldrick T, Leighty R, Labo N, Wyvill K *et al.* Sequence analysis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) microRNAs in patients with multicentric Castleman disease and KSHV-associated inflammatory cytokine syndrome. *J Infect Dis* 2012;205(11):1665-76.
243. Avilés-Salas A, Cornejo-Juárez P, Sobrevilla-Calvo Pde J. Coexistencia de linfoma plasmablastico, sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(1):76-80.
244. Pinto LW, Nunes EP. Simultaneous lymph node involvement by Castleman disease and Kaposi sarcoma. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):73-6.
245. Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, Oka S, Kimura S, Sasao Y, *et al.* Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Pathol Int.* 2006;56(10):617-24.

246. Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(7):1006-12.
247. Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med* 2003;163(11):1371-1373.
248. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol* 2012;49(2):149-159.
249. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, Laramore A, Foster MC, Park SI *et al*. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:259-269.
250. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L *et al*. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
251. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012;24:730-735.
252. Vaughan Hudson B, Linch DC, Macintyre EA, Bennett MH, MacLennan KA, Vaughan Hudson G *et al*. Selective peripheral blood eosinophilia associated with survival advantage in Hodgkin's disease (BNLI report No 31). British National Lymphoma Investigation. *J Clin Pathol* 1987;40(3):247-250.
253. Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinofilia. *Blood* 1990;75(1):13-16.
254. Gruss HJ, Brach MA, Drexler HG, Bonifer R, Mertelsmann RH, Herrmann F. Expression of cytokine genes, cytokine receptor genes, and transcription factors in cultured Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 1992;52:3353-3360.
255. Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Non-small-cell lung cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. *Am J Hematol* 2007;82(3):234-237.
256. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA, Bendigo LL. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factor(s) in two patients. *Cancer* 1991;68(3):543-548.

257. Kopperschläger G, Kirchberger J. Methods for the separation of lactate dehydrogenases and clinical significance of the enzyme. *J Chromatogr* 1996;684:25-49.
258. Williamson MA, Snyder LM. Wallach's interpretation of diagnostic tests. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
259. Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's manual of diagnostic and laboratory test reference. 5th Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2010.
260. Lu R, Jiang M, Chen Z, Xu X, Hu H, Zhao X *et al*. Lactate dehydrogenase 5 expression in non-Hodgkin lymphoma is associated with the induced hypoxia regulated protein and poor prognosis. *PLoS One* 2013;8(9):e74853.
261. Huijgen HJ, Sanders GTB, Koster RW, Vreeken J, Bossuyi PMM. The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(8):569-579.
262. Grimm M, Alexander D, Munz A, Hoffmann J, Reinert S. Increased LDH-5 expression is associated with lymph node metastasis and outcome in oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;30(4):529-540.
263. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3402-3407.
264. Zhuang L, Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Zhang XD, Thompson JF *et al*. Lactate dehydrogenase 5 expression in melanoma increases with disease progression and is associated with expression of Bcl-XL and Mcl-1, but not Bcl-2 proteins. *Mod Pathol* 2010;23(1):45-53.
265. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL. Lactate dehydrogenase expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway- A report of the tumor angiogenesis research group. *J Clin Oncol* 2006;24:4301-4308.
266. Greenfield S, Jordan MC. The clinical investigations of lymphadenopathy in primary care practice. *JAMA* 1978;240:1388-1393. DOI:10.1503/cmaj.090302.
267. Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged, superficial lymph nodes. *JAMA* 1974;228:602-603.

268. Kim KH, Son EJ, Kim EK, Ko KH, Kang H, Oh KK. The safety and efficiency of the ultrasound-guided large needle core biopsy of axilla lymph nodes. *Yonsei Med J* 2008;49(2):249-54.
269. Pfeiffer J, Kayser G, Technau-Ihling K, Boedeker CC, Ridder GJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses: indications, technique, and results. *Head Neck* 2007;29(11):1033-40.
270. Torres Sousa MY, Banegas Illescas ME, Rozas Rodríguez ML, Arias Ortega M, González López LM, Martín García JJ *et al.* Estadificación ganglionar axilar prequirúrgica en el cáncer de mama: parámetros ecográficos y biopsia con aguja gruesa ecoguiada. *Radiología* 2011;53(6):544-551.
271. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009;250(1):41-9.
272. Burke C, Thomas R, Inglis C, Baldwin A, Ramesar K, Grace R *et al.* Ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of lymphoma of the head and neck. A 9 year experience. *Br J Radiol* 2011;84(1004):727-32.
273. de Kerviler E, de Bazelaire C, Mounier N, Mathieu O, Brethon B, Brière J *et al.* Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas. *Eur Radiol*. 2007;17(3):843-849.
274. Vandervelde C, Kamani T, Varghese A, Ramesar K, Grace R, Howlett DC. A study to evaluate the efficacy of image-guided core biopsy in the diagnosis and management of lymphoma--results in 103 biopsies. *Eur J Radiol* 2008;66(1):107-111.
275. de Larrinoa AF, del Cura J, Zabala R, Fuertes E, Bilbao F, Lopez JI. Value of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *J Clin Ultrasound* 2007;35(6):295-301.